



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN DE
TABLETAS PARA PRAVASTATINA SÓDICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A :
SALVADOR GUILLERMO RIVERA ORTÍZ

Presidente:

Q.F.B. Mauro Arrieta Sánchez

Vocal:

Q.F.B. Esperanza Jiménez Castañeda

Secretario:

Q.F.B. María del Rosario Benítez Velázquez

Suplentes:

Q.F.B. Idalia Leticia Flores Gómez

Q.F.B. María Martha Ugalde Hernández



MÉXICO, D. F.

AGOSTO 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatorias

A mi Madre:

Te dedico este trabajo primeramente por darme la vida, cuidarme y ayudarme a crecer, por todos tus desvelos y preocupaciones.

A mi Padre:

Este trabajo te lo dedico porque me enseñaste con tu ejemplo de trabajo, dedicación, honradez y sobre todo honestidad lo que se puede lograr lo que uno se propone.

A Salvador Rivera Hernández.

A ti hijo, este trabajo también está dedicado ya que me haz acompañado en todo momento, en buenos y malos momentos y porque me haz dado tu apoyo y comprensión.

A México.

Porque eres un país maravilloso.

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por haberme dado la oportunidad de formarme profesionalmente y adquirir los conocimientos más elementales; herramientas necesarias para enfrentar los retos.

A los Laboratorios PROBIOMED, S.A. de C.V., Planta Yácatas, por haberme dado la oportunidad de aplicar los conocimientos adquiridos y desenvolverme profesionalmente.

A todos mis compañeros y amigos de Laboratorios PROBIOMED, Planta Yácatas de todos los Departamentos por su apoyo para la realización de este trabajo.

A mis hermanos: Javier, Mario, Rosy, Roberto y Lucy por su total apoyo, comprensión en todo momento.

Salvador Guillermo Rivera Ortiz

Agosto, 2006

**DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN
DE TABLETAS PARA
PRAVASTATINA SÓDICA**

Orientación: Farmacia

Índice

<i>Índice de Tablas</i>	5
<i>Índice de Figuras</i>	7
INTRODUCCIÓN	9
1. FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA	10
<i>Antecedentes</i>	10
2. JUSTIFICACIÓN DEL INTERÉS DE LA DROGA	12
3. TABLETAS	15
3.1. <i>Definición</i>	15
3.2. <i>Preformulación</i>	15
3.3. <i>Compresión y Compactación</i>	17
3.4. <i>Interacción entre la droga y el excipiente.</i>	18
4. MÉTODOS DE FABRICACIÓN PARA TABLETAS	19
4.1. <i>Método de Granulación Húmeda</i>	19
4.2. <i>Método de la Granulación Seca</i>	20
4.3. <i>Método de Compresión Directa</i>	20
4.4. COMPRESIÓN DIRECTA	25
4.4.1. <i>Ventajas</i>	25
5. FABRICACIÓN DE TABLETAS POR COMPRESIÓN DIRECTA	27
a) <i>Introducción e historia.</i>	27
b) <i>Aditivos para compresión directa</i>	28
6. TECNOLOGÍA DE COMPRESIÓN DIRECTA (CD)	30
a) <i>Ventajas de la Compresión Directa</i>	30
b) <i>Limitaciones de la Compresión Directa.</i>	31
c) <i>Comparación entre proceso de fabricación Compresión Directa (CD) y Granulado Húmedo (GH).</i>	31
7. EXCIPIENTES EMPLEADOS PARA COMPRESIÓN DIRECTA	33

<i>7.1. Diluentes Solubles.....</i>	<i>33</i>
<i>7.2. Diluentes Insolubles.....</i>	<i>42</i>
<i>7.3. Compuestos de un solo cuerpo para CD</i>	<i>42</i>
8. MODELOS DE CALIDAD DE EXCIPIENTES PARA CD.....	45
9. PROBLEMAS COMUNES QUE SE PRESENTAN EN UN PROCESO DE TABLETEADO	47
10. EFECTO DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA DE ACTIVO SOBRE LA UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE FORMAS DE DOSIFICACIÓN SÓLIDAS DE BAJAS DOSIS.....	59
<i>10.1. Características de los Granulados</i>	<i>60</i>
11. ADITIVOS Y COMPONENTES.....	61
<i>11.1 Agentes Desintegrantes.....</i>	<i>61</i>
<i>11.2. Lubricantes, Deslizantes y Anti – Adherentes.....</i>	<i>63</i>
<i>11.3. Método para la Adición de Desintegrantes</i>	<i>65</i>
12. DISOLUCIÓN.....	66
<i>12.1. Clasificación de los Estudios de Disolución.....</i>	<i>67</i>
<i>12.2. Factores que Afectan la Prueba de Disolución.....</i>	<i>67</i>
<i>12.3. Validación.....</i>	<i>69</i>
13. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	73
14. OBJETIVO GENERAL.....	75
<i>14.1. Objetivos Específicos.....</i>	<i>75</i>
<i>14.1. Estudios Básicos.....</i>	<i>75</i>
15. HIPÓTESIS.....	76
16. DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	77
<i>16.1. Material y equipo.....</i>	<i>77</i>
17. METODOLOGÍA.....	78
<i>17.1. Reología de principio activo.....</i>	<i>78</i>
<i>17.2. Calibración de Disolutor.....</i>	<i>79</i>

17.3. MÉTODO DE CANASTILLAS.....	79
17.4. MÉTODO DE PALETAS	80
17.5. PREPARACIÓN DE LAS TABLETAS	81
17.5.1. Condiciones de Tableteado	82
17.6. PRUEBA DE DISOLUCIÓN.....	82
17.7. PROPIEDADES FÍSICO - QUÍMICAS DE PRAVASTATINA.....	84
17.8. PUREZA CROMATOGRÁFICA DE PRAVASTATINA.....	91
18. RESULTADO DEL ESTUDIO DE REOLOGÍA PARA MATERIA PRIMA.....	96
19. RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE ESTABILIDAD DE PRAVASTATINA SÓDICA CON EXCIPIENTES PARA FORMULACIÓN DE TABLETAS.	97
20. RESULTADO DEL ESTUDIO DE REOLOGÍA PARA PRODUCTO EN PROCESO	110
RESULTADOS DE VALIDACIÓN DE PROCESO	113
22. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	129
23. CONCLUSIONES.....	134
24. SUGERENCIAS.....	136
25. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	137

Índice de Tablas

<i>Tabla 1. Tabla de comparación entre Método de Granulación Húmeda y Compresión Directa</i>	<i>26</i>
<i>Tabla 2. Tabla de comparación en el Método de Granulación Húmeda y Compresión Directa.</i>	<i>32</i>
<i>Tabla 3. Factores que influyen sobre la selección de diluentes para Compresión Directa.</i>	<i>46</i>
<i>Tabla 4. Problemas, causas y solución que se presenta en la fabricación por Compresión Directa.</i>	<i>49</i>
<i>Tabla 5. Problemas, causas y solución que se presenta en la fabricación por Vía Húmeda</i>	<i>51</i>
<i>Tabla 5a. Problemas, causas y solución que se presenta en la fabricación por Vía Húmeda</i>	<i>52</i>
<i>Tabla 5b. Problemas, causas y solución que se presenta en la fabricación por Vía Húmeda</i>	<i>53</i>
<i>Tabla 5c. Problemas, causas y solución que se presenta en la fabricación por Vía Húmeda.</i>	<i>54</i>
<i>Tabla 6. Problemas, causas y solución que se presenta en la fabricación por Vía Húmeda y por Compresión Directa.</i>	<i>55</i>
<i>Tabla 6a. Problemas, causas y solución que se presenta en la fabricación por Vía Húmeda y por Compresión Directa.</i>	<i>56</i>
<i>Tabla 6b. Problemas, causas y solución que se presenta en la fabricación por Vía Húmeda y por Compresión Directa.</i>	<i>57</i>
<i>Tabla 6c. Problemas, causas y solución que se presenta en la fabricación por Vía Húmeda y por Compresión Directa.</i>	<i>58</i>
<i>Tabla 7. Condiciones requeridas para la calibración de Disolutor, con tabletas de Ácido Salicílico con canastillas.</i>	<i>79</i>
<i>Tabla 8. Condiciones requeridas para la calibración de Disolutor, con tabletas de Pednisona canastillas.</i>	<i>80</i>
<i>Tabla 9. Condiciones requeridas para Método de Disolución de tabletas de Pravastatina.</i>	<i>82</i>
<i>Tabla 10. Resultados que corresponden a la calibración mecánica del disolutor.</i>	<i>93</i>
<i>Tabla 11. Resultado de Calibración Química de Disolutor con Método de Paletas.</i>	<i>94</i>
<i>Tabla 12. Resultado de Calibración Química de Disolutor con Método de Canastillas.</i>	<i>94</i>
<i>Tabla 13. Resultado de Calibración Química de Disolutor con Método de Paletas.</i>	<i>95</i>
<i>Tabla 14 Resultado de Calibración Química de Disolutor con Método de Canastillas.</i>	<i>95</i>
<i>Tabla 15. Resultados de estudio Reológico para Pravastatina Materia Prima.</i>	<i>96</i>
<i>Tabla 16. Resultados de la Determinación de Tamaño de partícula para Pravastatina Materia Prima</i>	<i>96</i>
<i>Tabla 17. Resultados del estudio de confrontación de Pravastatina Sódica y varios excipientes a condición 25°C durante 180 días.</i>	<i>97</i>
<i>Tabla 18. Resultados del estudio de confrontación de Pravastatina Sódica y varios excipientes a condición 37.5°C/50% H.R. durante 180 días.</i>	<i>98</i>
<i>Tabla 19. Resultados del estudio de confrontación de Pravastatina Sódica y varios excipientes a condición 45°C/50% H.R. durante 180 días.</i>	<i>99</i>

<i>Tabla 20. Resultados del estudio de confrontación de Pravastatina Sódica y varios excipientes a condición 60°C/80% H.R. durante 180 días.....</i>	<i>100</i>
<i>Tabla 21. Proporción de excipientes empleados en las diferentes formulaciones propuestas. ...</i>	<i>101</i>
<i>Tabla 22. Resultados de estudio Reológico para Pravastatina granulado lote 65702G13.</i>	<i>110</i>
<i>Tabla 23. Resultados de la Determinación de Tamaño de partícula para Pravastatina granulado lote 65702G13.....</i>	<i>110</i>
<i>Tabla 24. Resultados de estudio Reológico para Pravastatina granulado lote 65702G14.....</i>	<i>111</i>
<i>Tabla 25. Resultados de la Determinación de Tamaño de partícula para Pravastatina granulado lote 65702G14.....</i>	<i>111</i>
<i>Tabla 26. Resultados de estudio Reológico para Pravastatina granulado lote 65702G15.....</i>	<i>112</i>
<i>Tabla 27. Resultados de la Determinación de Tamaño de partícula para Pravastatina granulado lote 65702G15.....</i>	<i>112</i>
<i>Tabla 28. Resultados de Valoración de Granulados de Pravastatina Sódica.</i>	<i>114</i>
<i>Tabla 29. Resultados de pruebas físicas realizadas a las tabletas de Pravastatina durante su fabricación de lote 65702G13.....</i>	<i>115</i>
<i>Tabla 30. Resultados de pruebas físicas realizadas a las tabletas de Pravastatina durante su fabricación de lote 65702G14.</i>	<i>116</i>
<i>Tabla 31. Resultados de pruebas físicas realizadas a las tabletas de Pravastatina durante su fabricación de lote 65702G15.</i>	<i>117</i>
<i>Tabla 32. Resultados de pruebas físicas realizadas para validación de proceso de Pravastatina lote 65702G13.....</i>	<i>119</i>
<i>Tabla 33. Resultados de pruebas físicas realizadas para validación de proceso de Pravastatina lote 65702G14.....</i>	<i>120</i>
<i>Tabla 34. Resultados de pruebas físicas realizadas para validación de proceso de Pravastatina lote 65702G15.....</i>	<i>121</i>
<i>Tabla 35. Resumen de resultados para los lotes de Pravastatina validados.....</i>	<i>125</i>
<i>Tabla 36. Resultado de estudio de estabilidad acelerada para lote PRAV10-P0201E Pravastatina.....</i>	<i>126</i>
<i>Tabla 37. Resultado de estudio de estabilidad acelerada para lote PRAV10-P0202E Pravastatina.</i>	<i>127</i>
<i>Tabla 38. Resultado de estudio de estabilidad acelerada para lote PRAV10-P0203E Pravastatina.....</i>	<i>128</i>

Índice de Figuras

<i>Fig. 1. Estructura Química de Pravastatina Sódica</i>	<i>11</i>
<i>Fig. 2. Estructuras Químicas de Pravastatina, Simvastatina, Lovastatina y de la Enzima – CoA.....</i>	<i>14</i>
<i>Fig. 2a. Esquema representativo de las Etapas de Preformulación.....</i>	<i>16</i>
<i>Fig. 2c. Diagrama de Flujo (2) para Método de fabricación, por Compresión Directa.....</i>	<i>22</i>
<i>Fig. 2d. Diagrama de Flujo (3) para Método de fabricación, por Doble Compresión.</i>	<i>23</i>
<i>Fig. 3. Mostrando una de las unidades estructurales de la celulosa.....</i>	<i>62</i>
<i>Fig. 4. Esquema mostrando el diagrama de flujo para llevar a cabo una validación.....</i>	<i>72</i>
<i>Fig. 5 Diagrama de flujo para el proceso de fabricación.....</i>	<i>81</i>
<i>Fig. 6. Gráfica de calibración para Pravastatina tabletas concentración 10 mgs.....</i>	<i>83</i>
<i>Fig. 7. Espectrograma de Pravastatina Sódica Std Secundario en solución metanólica.....</i>	<i>85</i>
<i>Fig. 8. Espectrograma de Pravastatina Sódica Materia Prima en solución metanólica.....</i>	<i>85</i>
<i>Fig. 9. Espectro Infrarrojo de Materia Prima de Pravastatina Sódica.....</i>	<i>86</i>
<i>Fig. 10 Espectrogramas Pravastatina Sódica Espectroscopia RMN.....</i>	<i>87</i>
<i>Fig. 11. Espectrograma de Resonancia Magnética Nuclear para Pravastatina Sódica.....</i>	<i>88</i>
<i>Fig. 12. Espectrograma de Masas Pravastatina Sódica.....</i>	<i>89</i>
<i>Fig. 13. Espectrograma de Espectroscopia Magnética Nuclear para Pravastatina Sódica.....</i>	<i>90</i>
<i>Fig. 14. Cromatograma obtenido por método de HPLC para Pravastatina Sódica.....</i>	<i>91</i>
<i>Fig. 15. Cromatograma obtenido por método de HPLC para Pravastatina Sódica.....</i>	<i>92</i>
<i>Fig. 16. Cromatograma obtenido por método de HPLC para Pravastatina Sódica.....</i>	<i>92</i>
<i>Fig. 17. Tabla y gráfica de resultados para la Formulación A de Pravastatina.....</i>	<i>102</i>
<i>Fig. 18. Tabla y gráfica de resultados para la Formulación B de Pravastatina.....</i>	<i>103</i>
<i>Fig. 19. Tabla y gráfica de resultados para la Formulación C de Pravastatina.....</i>	<i>104</i>
<i>Fig. 20. Tabla y gráfica de resultados para la Formulación D de Pravastatina.....</i>	<i>105</i>
<i>Fig. 21. Tabla y gráfica de resultados para la Formulación E de Pravastatina.....</i>	<i>106</i>

<i>Fig. 22. Tabla y gráfica de resultados para la Formulación F de Pravastatina.....</i>	<i>107</i>
<i>Fig. 23. Tabla y gráfica de resultados para la Formulación G de Pravastatina.....</i>	<i>108</i>
<i>Fig. 24. Tabla y gráfica de resultados para la Formulación H de Pravastatina.</i>	<i>109</i>
<i>Fig. 25. Diagrama de Flujo que muestra las tomas de muestra durante el proceso.....</i>	<i>113</i>
<i>Fig. 26. Gráfica de control de peso promedio durante la validación de fabricación de tabletas de Pravastatina lote 65702G13.</i>	<i>122</i>
<i>Fig. 27. Gráfica de control de peso promedio durante la validación de fabricación de tabletas de Pravastatina lote 65702G14</i>	<i>123</i>
<i>Fig. 28. Gráfica de control de peso promedio durante la validación de fabricación de tabletas de Pravastatina lote 65702G15</i>	<i>124</i>

INTRODUCCIÓN

En este trabajo se hace un estudio de un principio activo desde sus propiedades físico-químicas preformulación y posteriormente se hace un estudio reológico para proponer una formulación tentativa de una forma farmacéutica (tabletas).

La Pravastatina sódica es un fármaco que inhibe la enzima que cataliza el paso limitante de la síntesis de colesterol. Es muy eficaz en las concentraciones plasmáticas de colesterol total. En la actualidad se ha venido aplicando en las terapias para prevenir enfermedades coronarias y episodios cardiovasculares en pacientes obesos.

Antes de proponer una formulación de tabletas para Pravastatina sódica fue necesario realizar un amplio estudio que involucró la caracterización físico-química del activo, sus propiedades reológicas y los estudios de compatibilidad física con los excipientes, y se realizó la validación del proceso de fabricación para asegurar la reproducibilidad de lotes posteriores.

Se determinaron propiedades físico-químicas del activo como fueron: Descripción, Rotación Óptica, pH, Solubilidad, Identidad por Espectrofotometría Infrarroja y por Espectrofotometría en UV, así como también una identidad por Cromatografía Líquida de Alta Resolución. Los factores que se evaluaron en propiedades reológicas fueron: velocidad de flujo, ángulo de reposo, densidad aparente, densidad compactada, tamaño de partícula; y en tabletas: friabilidad, dureza, desintegración y disolución.

Una vez obtenidas las tabletas con una determinada formulación se sometió a un estudio de estabilidad acelerada por un período de 90 días a las condiciones de 30 ° C y 40 ° C con 75 % de Humedad Relativa, acondicionado el producto en envases de aluminio celopolial - PVC como empaque primario y caja de cartón como empaque secundario. Las condiciones que se evaluaron a los 30, 60 y 90 días para cada condición fueron: Aspecto, Peso Promedio, Variación de Peso y Disolución.

1. FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA

Antecedentes

Es muy común en la práctica diaria de la Industria Farmacéutica, que la fabricación de un medicamento se vea como algo muy rutinario y quizás a veces tedioso y que no se aprecie todo el estudio que lo antecede, para seguir un determinado procedimiento de fabricación en los que inclusive se ve involucrado el proceso de pesado y surtido de materias primas, pasando por el proceso de fabricación, condiciones de almacenado del producto a granel e inclusive hasta el acondicionamiento; todo esto con el propósito de que el medicamento se encuentre dentro de especificaciones.

Cuando se tiene una nueva sustancia que resulta ser de interés farmacológico, anteriormente se fabricaban medicamentos de una manera muy tradicional y hasta podemos decir de una manera artesanal en las llamadas Boticas (ejemplos de estas formas pueden ser las fórmulas que un médico escribía en una receta para que éstas fueran preparadas en el departamento de recetario de una farmacia). Naturalmente que los tiempos cambian, la tecnología avanza y la población aumenta por lo que la demanda de medicamentos ha crecido. Dentro de las formas farmacéuticas que más popularidad tienen las sólidas siguen siendo la más común y dentro de esta categoría encontramos que las tabletas aún son las más sencillas de administrar.

El formular requiere de adentrarse mucho en el conocimiento de las sustancias, sus características, el modo en que fueron obtenidas; tal vez el trabajo del formulador sea como lo mencioné anteriormente una manera artesanal de elegir los excipientes más idóneos; solo que ahora se debe contar con información bibliográfica y estudios previos que respalden cada una de las formulaciones que se proponen.

Como se mencionó anteriormente es muy importante la información que se genera de un estudio de formulación ya que actualmente un medicamento que cuente con este respaldo es un medicamento que puede competir con otros y gozar así de una buena aceptación en el ramo farmacéutico. Es importante hacer mención que los laboratorios de origen nacional se encuentran en desventaja con respecto a su competencia de origen trasnacional ya que estos hacen un extenso estudio de un nuevo medicamento desde inclusive la síntesis química del activo hasta todo el proceso de manufactura y solamente hacen la transferencia de tecnología a las diferentes matrices con las que cuentan.

Por ello es importante que los medicamentos que se fabrican en los laboratorios nacionales mientras mayor información tengan y el mayor número de estudios previos generen tendrán una mejor oportunidad de competir en el mercado con sus similares trasnacionales.

ESTRUCTURA QUÍMICA DE ACTIVO INTERÉS

PRAVASTATINA SÓDICA

Nombre Químico : (+) – (3R,5R)- 3,5 –dihidroxi – 7 –(1S, 2S, 6S, 8S, 8aR)-6-hidroxi- 2 – metol- 8 – ((S) – 2- metil- butiriloxi)- 1, 2, 6, 7, 8, 8^a - hexahidro – 1-naftil) heptanoato de sodio.¹

Formula Estructural:

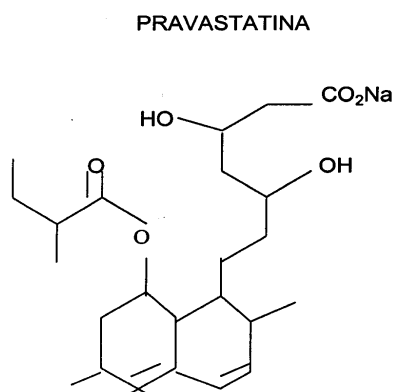
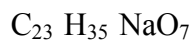
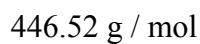


Fig. 1. Estructura Química de Pravastatina Sódica

Fórmula molecular Pravastatina:



PM:



¹ FLASCHKA, H.A., A.J.BARNARD, Jr., P. E. STURROCK. "Química Analítica Cuantitativa". Compañía Editorial Continental, S.A., México.1981 Volumen I. Introducción a los Principios. Cap 10.

2. JUSTIFICACIÓN DEL INTERÉS DE LA DROGA

Las hiperlipoproteinemias se definen como las condiciones en las cuales la concentración de las lipoproteínas plasmáticas que transportan el colesterol o triglicéridos exceden los límites normales. La consecuencia más drástica de esto es que una alta concentración de lipoproteínas acelera el desarrollo de arteroesclerosis, que conduce a la trombosis e infarto.²

Estudios clínicos han demostrado que una reducción en la concentración plasmática de lipoproteínas que transportan el colesterol pueden disminuir el riesgo de infarto al miocardio, aunque también es necesario mencionar que existen otros factores de riesgo como son: el tabaquismo, la hipertensión arterial o la diabetes mellitus.

Existen varias estrategias terapéuticas para disminuir los altos índices de concentración plasmática de lipoproteínas entre ellas podemos mencionar: la dieta baja en grasas saturadas y colesterol, dejar de fumar, tratamiento de hipertensión arterial, cumplimiento de un buen programa de ejercicios y el control de la glucemia en pacientes diabéticos. Como última opción tenemos el tratamiento con fármacos.³

Existe una serie de fármacos que disminuyen la concentración de lipoproteínas plasmáticas inhibiendo la enzima HMG CoA reductasa. Estos fármacos son derivados fúngicos que son extremadamente selectivos. El primero de esta familia fue la Mevastatina que fue obtenida a partir de cultivos de *Penicillium*, posteriormente se obtuvo la Lovastatina (Mevinolina o Monacolina K) a partir de cultivos de *Aspergillus* y *Monascus*. Posteriormente se han obtenido otros compuestos como la Simvastatina, Atorvastatina y la Pravastatina. Todos ellos con una estructura muy similar, sin embargo una menor sustitución en el anillo decalínico ha dado como resultado que la Pravastatina tenga una mayor diferencia en sus propiedades Físico-Químicas, Farmacológicas y Farmacocinéticas.

Así tenemos que en los estudios in vivo e in vitro han demostrado que tanto la Lovastatina y Simvastatina no resultan ser inhibidores muy selectivos, en tanto que la Pravastatina resulta ser un inhibidor hidrofílico muy selectivo.

La Pravastatina es la única que posee un grupo hidroxilo en la posición 6 del anillo decalínico en tanto que la Lovastatina y Simvastatina están limitados ya que están cerrados por anillos lactónicos y tienen sustituyentes metílicos en la misma posición. Esta diferencia en la estructura del anillo de los sustituyentes le confieren propiedades Físico-Químicas diferentes a la Pravastatina.⁴

² GOODMAN, L. AND GILMAN, A. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 8ª Edición, Editorial Panamericana. México, 1991.

³ Haruyama H. et al. Descripción de estructura Química. Chem, Pharm Bull 1986; 34:1459.

⁴ Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, PLM. Edición 46.2000. Editado por Ediciones PLM, S.A. de C.V., Por el Dr. Emilio Rosentein Stet.

La Pravastatina es extremadamente soluble en agua, en contraste la Lovastatina y Simvastatina poseen grupos metílicos con sustituyentes lipofílicos o insolubles en agua. Esta naturaleza hidrofílica de la droga presenta una mejor forma de penetrar en las membranas o tejidos de las células, por lo contrario la Lovastatina y la Simvastatina que también son inhibidores en la síntesis de Colesterol no resultan ser tan selectivos para todas las células y tejidos.⁵

Desde este punto de vista resulta de mucho interés este fármaco a nivel industrial, para fabricarlo en forma farmacéutica sólida.

⁵ Tsujuta Y. Inhibición de síntesis de esterol y efecto hipolipidémico en animales. *Bio Chem, Biophys* 1986; 50: Acta 877.

ESTRUCTURAS QUÍMICAS DE PRAVASTATINA, SIMVASTATINA,
LOVASTATINA Y DE LA ENZIMA HMG - CoA.

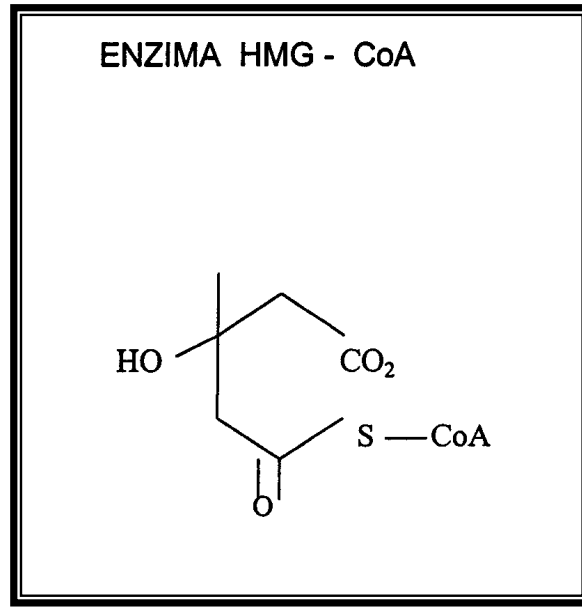
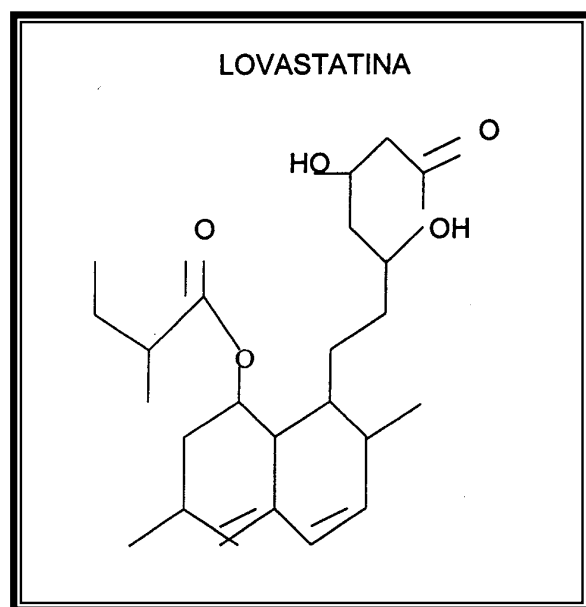
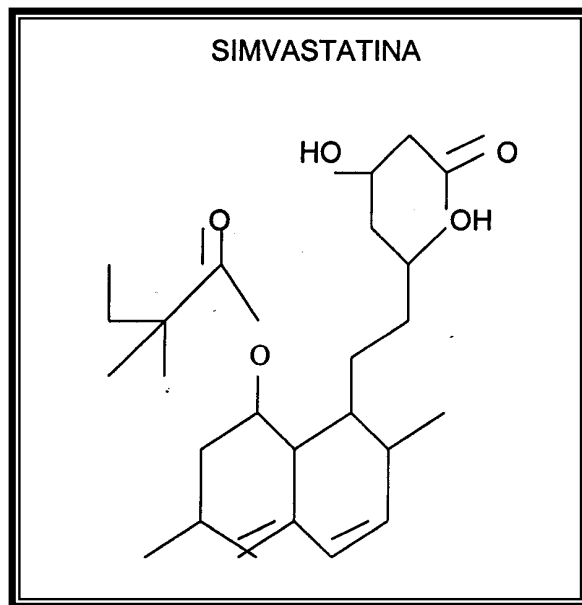
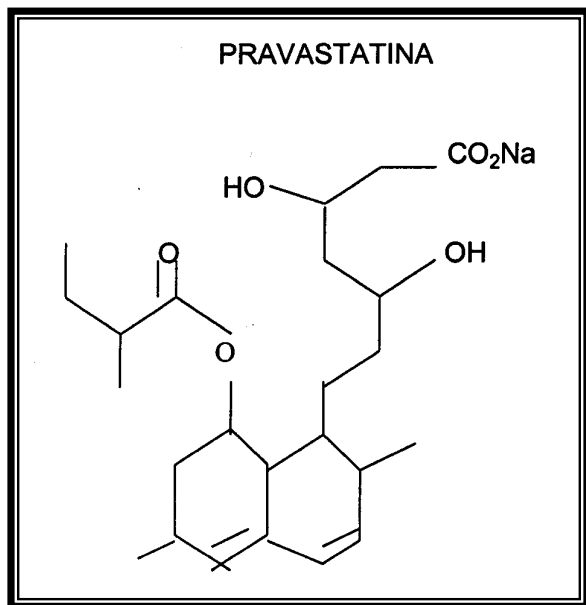


Fig. 2. Estructuras Químicas de Pravastatina, Simvastatina, Lovastatina y de la Enzima - CoA.

3. TABLETAS

3.1. Definición

El uso de tabletas como una forma farmacéutica viene desde el momento en que los ingredientes medicinales se pudieron producir por moldeo. Es en la actualidad esta forma de fabricación la más empleada en el mundo para producir formas farmacéuticas sólidas.

Hay otras formas farmacéuticas, tales como polvos y granulados los cuales se han empleado durante siglos, pero actualmente ha declinado su uso, mientras que por otra parte el uso de tabletas se ha incrementado en popularidad. La tecnología relacionada con el desarrollo y producción también ha tenido notables avances.⁶

La compresión de tabletas tiene bastantes ventajas sobre otras formas farmacéuticas de administración oral, algunas de las cuales son:

- 1) Precisión de dosis
- 2) Duración de propiedades físicas para periodos largos de almacenamiento
- 3) Estabilidad de la actividad química y física del principio activo
- 4) Facilidad de administración

La Farmacopea de los Estados Unidos (USP 26) define a la forma farmacéutica tabletas como formas sólidas de dosificación que contiene sustancias medicinales con o sin excipientes o diluentes, la cual puede ser preparada por varias técnicas de moldeo, para la producción a escala se requiere el empleo de máquinas compresoras de tabletas. Para operar eficiente y uniformemente tales equipos requieren que la mezcla de sólidos posea características físicas especiales.

La compresión de tabletas ha tomado varias formas a través de los años. Generalmente, la forma de la tableta está relacionada en la forma que se va a emplear. En muchos casos, el nombre del tipo de tableta indica cual es su uso, así tenemos: sublinguales, bucales, implantación vaginal. Otros nombres, tales como efervescentes, solubles o liberación sostenida, indican el modo específico de acción.

3.2. Preformulación

La preformulación puede describirse como una fase de proceso de investigación y desarrollo en la que se caracteriza las propiedades físicas, química y mecánicas de una nueva droga con el fin de desarrollar formas farmacéuticas estables, seguras y eficaces. En condiciones ideales la fase preformulación debe comenzar en un estudio temprano del proceso de descubrimiento para que pueda contarse con una información fisicoquímica apropiada que contribuya a la selección de nuevas entidades químicas que se incorporen al proceso de desarrollo.⁷

⁶ LACHMAN, León; KANIG, Joseph L.; Liberman, Hebert. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Third Edition. Lea and Febige. 1986. Philadelphia. Chapter 8 y 15.

⁷ Remington P. Joseph et al "Farmacia" 19 a Ed. Editorial Panamericana. Tomo II. pp 2220 – 2242, 2470 – 2519. 1995. Buenos Aires. Argentina.

ETAPAS DE PREFORMULACIÓN

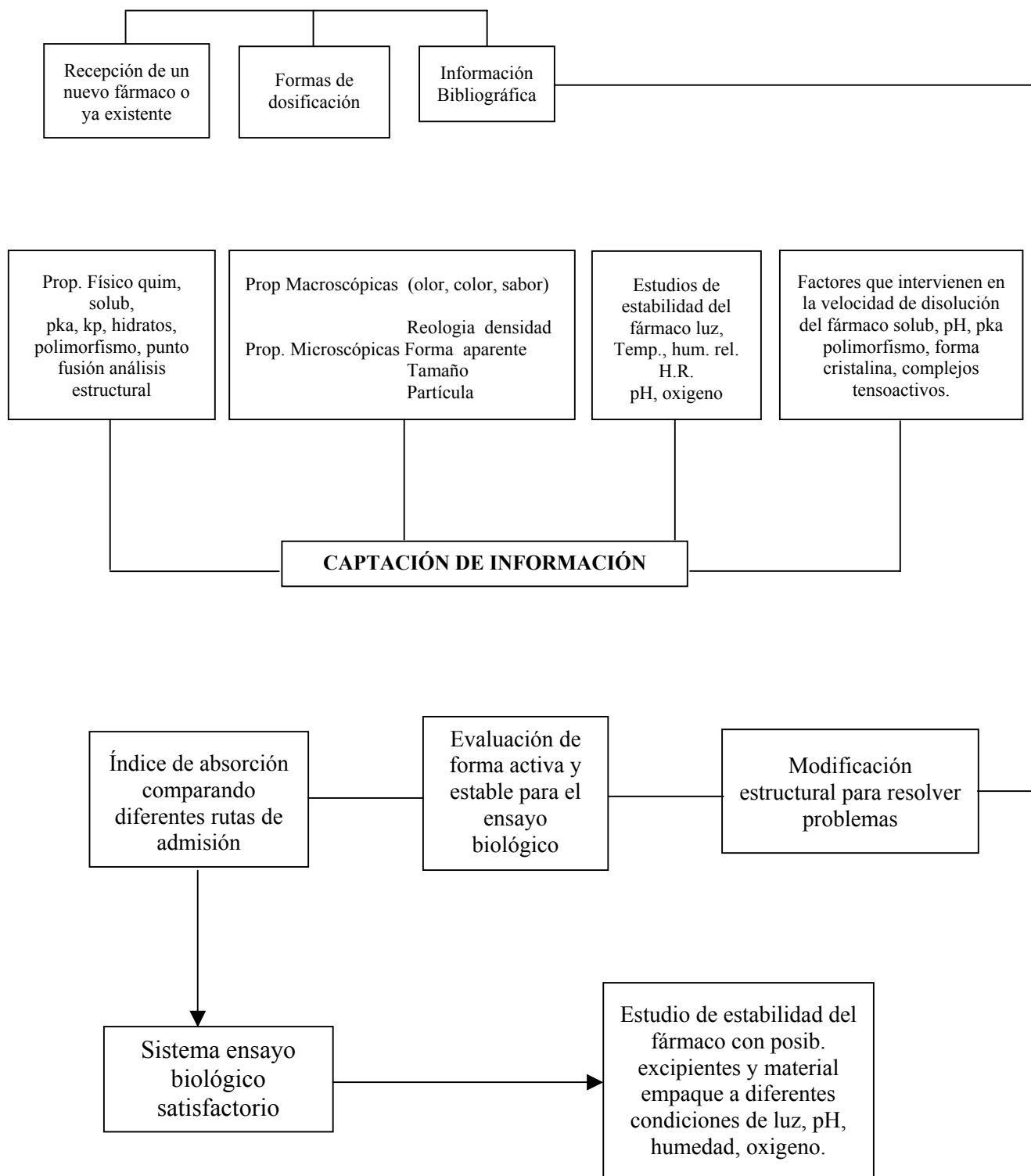


Fig. 2a. Esquema representativo de las Etapas de Preformulación.

Se utilizan condiciones aceleradas (temperatura, luz, humedad) para promover la degradación de la droga evaluada con el fin de identificar y cuantificar el mecanismo de degradación, los productos de degradación deben ser identificados y separados en un procedimiento cromatográfico. Esta información es esencial para la formulación científica a fin de estabilizar la molécula de la droga en su forma farmacéutica.

Algunas consecuencias posibles de una preformulación inadecuada consisten en el uso de una forma de sal insatisfactoria. Una escasa estabilidad física y química de la nueva droga, la evaluación toxicológica y clínica de compuestos con una actividad fronteriza, el aumento de los costos asociados con el desarrollo y el crecimiento del tiempo necesario para el desarrollo. A medida que progresan los estudios de preformulación, la información recolectada se realiza y se comunica a los científicos en las áreas de descubrimiento y desarrollo.

Solubilidad

Cuando se manejan nuevas drogas es sumamente importante conocer algo acerca de sus características de solubilidad, especialmente en sistemas acuosos, dado que estos compuestos pueden tener alguna solubilidad acuosa insuficiente para inducir una respuesta terapéutica. Además, la información de la solubilidad es esencial para el desarrollo de un método de prueba discriminativo para la solución.

3.3. *Compresión y Compactación*

Los comprimidos siguen siendo la forma farmacéutica preferida, la información obtenida durante los estudios de preformulación acerca de las posibilidades de comprimir y compactar las drogas en polvo puede ser muy útil para los formuladores. Las posibilidades de compresión y compactación se relacionan directamente con la composición de los comprimidos. La compresión puede definirse como la posibilidad de que un polvo disminuya de volumen bajo presión, mientras la compactación puede definirse como la posibilidad de que un polvo sea comprimido en una tableta de una cierta fuerza o dureza. Aun cuando las drogas en polvo generalmente se combinan con excipientes para modificar las propiedades de compresión y compactación, las propiedades de la droga en polvo propiamente dichas pueden ser el principal determinante de su capacidad de ser manufacturado en un comprimido.⁸

La mayoría de las drogas son estables en todas las condiciones: estables bajo condiciones especiales de manipulación, inestables con condiciones especiales de manipulación o completamente inestables. Cuando se detectan problemas de estabilidad en

⁸ The United States Pharmacopoeia. USP 24. The National Formulary NF 19. 2000. General Chapters. Printed by National Publishing, Philadelphia, PA.

una droga puede ser importante determinar la vía de degradación e iniciar estudios para estabilizar el compuesto con aditivos apropiados.

En este punto puede ser aconsejable considerar algunas de las reacciones principales responsables de la inestabilidad de nuevas drogas. Evidentemente, algunos compuestos no experimentarán descomposición apreciable si se mantienen secos y protegidos del aire en un recipiente hermético. Siempre debe presumirse que la nueva droga se encuentra en un medio ambiente de formulación que conduzca a problemas de inestabilidad.⁹

3.4. Interacción entre la droga y el excipiente.

Los estudios de interacción entre la droga y el excipiente se diseñan con el fin de determinar una lista de excipientes que pueden utilizarse de manera sistemática en las formas farmacéuticas finales. La lactosa, la sucrosa, el sulfato de calcio, el fosfato dicálcico, el estearato de magnesio son algunas de las sustancias evaluadas rutinariamente en combinaciones. Algunas observaciones básicas con la droga o su forma salina a veces pueden determinar qué tipo de excipientes deben utilizarse. Por ejemplo, no puede pensarse en el uso de sucrosa o lactosa si la droga considerada es una amina primaria. Este sistema puede interactuar y dar lugar a la formación de un compuesto de color fácilmente detectable por un viraje del color.¹⁰

Tabletas Comprimidas (TC)

Es importante que para poder manufacturar formas farmacéuticas sólidas orales, que sean con excipientes o sin ellos es necesario que el principio activo posea ciertas características físicas. Estas características comprenden la aptitud para poder fluir libremente, cohesividad y lubricación. En la actualidad la mayoría de principios activos no poseen estas características por lo que es necesario acompañarlos de otros materiales que les impartan esas características fundamentales, para poder hacer tabletas.

Esos materiales a los que se hace referencia en la industria farmacéutica se les conoce como excipiente, teniendo en la actualidad una gran gama de productos de los cuales se puede ayudar el formulador.

⁹ Remington P. Joseph et al "Farmacia" 19 a Ed. Editorial Panamericana. Tomo II. pp 2220 – 2242, 2470 – 2519. 1995. Buenos Aires. Argentina

¹⁰ Liberman, and Lachma, L. "Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets". Vol. 3, Marcel Dekker, Inc., New York, USA, 1981.

Callahan JC, Cleary GW, Elefant, Kaplan G, Kensler T, Nash RA Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients. Drug Dev Ind Pharm 1982; 8 : 355 – 369.

4. MÉTODOS DE FABRICACIÓN PARA TABLETAS

Existen tres métodos generales para preparar tabletas los cuales son:

- A) Método de la Granulación Mojada.
- B) Método de la Granulación Seca.
- C) Método de la Doble Compresión

4.1. Método de Granulación Húmeda

El método más empleado y más común para preparar tabletas es el de granulación húmeda.

Sus desventajas principales son la cantidad de pasos individuales, así como el tiempo y el trabajo necesario para realizar el procedimiento, en particular a gran escala. Los pasos del método húmedo son:

- 1) Pesado
- 2) Mezclado
- 3) Granulación
- 4) Tamizado de la masa húmeda
- 5) Secado
- 6) Tamizado Seco
- 7) Lubricación
- 8) Compresión

Las soluciones del agente cohesivo se agregan a los polvos mezclados bajo agitación. La masa del polvo se humedece con la solución cohesiva hasta que adquiere la consistencia de masa húmeda o azúcar morena. Si la granulación se humedece demasiado los gránulos serán duros, se requerirá gran presión para formar las tabletas y estas tendrán un aspecto moteado, por lo contrario si la mezcla de polvos no se humedece lo suficiente, los gránulos resultantes serán demasiado blandos, se disgregan durante la lubricación y causarán dificultades durante la compresión.¹¹

La granulación húmeda se hace pasar con fuerza a través de una malla de 6 a 8.

El material húmedo que sale de la molienda húmeda se coloca sobre grandes láminas de papel en unas bandejas de alambre poco profundas y se pone a secar en gabinetes secadores con corriente de aire y control termostático del calor.

¹¹ HELMAN, JOSÉ. "Farmacotecnia Teórica y Práctica". Compañía Editorial Continental, S.A., CECSA. México. 1981. Cap. 14, 38, 41, 42 y 67.

Al secar granulaciones conviene mantener una cantidad residual de humedad en la granulación. Esto es necesario para mantener hidratados los diversos constituyentes de la granulación, además de que la humedad disminuyen las cargas electrostáticas de partículas.

4.2.Método de la Granulación Seca.

Es necesario emplear otro método de fabricación cuando los componentes de las tabletas son sensibles a la humedad o no soportan altas temperaturas durante el secado y cuando los constituyentes de las tabletas poseen suficientes propiedades cohesivas, puede utilizarse el baleado para formar gránulos.

Los pasos que se siguen son:

- 1) Pesada
- 2) Mezclado
- 3) Baleado
- 4) Tamizado en seco
- 5) Lubricación
- 6) Compresión

Se mezclan el componente activo, el diluyente y parte del lubricante, uno de los constituyentes, que puede ser el componente activo o el diluyente, debe de tener propiedades cohesivas.

Cuando se hace el baleado, las tabletas grandes se forman como balas ya que los polvos finos escurren mejor dentro de las cavidades grandes. Las balas comprimidas se hacen pasar a través de una malla deseable, puede ser a mano o bien, para grandes cantidades, en un molino. El lubricante restante se agrega a la granulación, se mezcla con suavidad y entonces el material se comprime en tabletas.

En el método de la compactación, el polvo que se ha de densificar pasa entre unos rodillos a gran presión que lo comprimen y eliminan el aire. Este material se reduce a un tamaño de gránulos uniformes y se comprime en tabletas tras la adición de un lubricante.

4.3.Método de Compresión Directa.

La compresión directa consiste en comprimir las tabletas directamente a partir del material en polvo sin modificar la índole física de éste.

Debido a que en la industria farmacéutica hay que mejorar la eficiencia de las operaciones de tableteado y reducir los costos utilizando el menor espacio y la menor mano de obra posible para una operación dada; gracias a que actualmente hay aditivos capaces de impartir a la formulación las características requeridas para la compresión y el uso de dispositivos de alimentación forzada para mejorar el flujo de las mezclas de polvos.

Los vehículos para compresión directa tienen que poseer buenas características de escurrimiento y compresibilidad. Estas características se le imparten con un paso previo como una granulación en seco.¹²

Los excipientes para compresión directa que existen en el comercio pueden contener pequeñas cantidades de otros constituyentes.

La mejoría gradual de los aditivos para formulación y el desarrollo de alimentadores mecánicos para las máquinas tableteadoras de alta velocidad rotatorias, indican que hay una aceptación de la industria por parte de este método novedoso para fabricar.

Algunos excipientes más utilizados para este método de fabricación son:

Fosfato Dicálcico Dihidrato
Fosfato Tricálcico
Sulfato de Calcio
Lactosa Anhidra

Almidón pregelatinizado
Manitol
Celulosa Microcristalina (avicel)

A continuación se hace un pequeño resumen de las etapas que involucran cada uno de los métodos mediante un diagrama de flujo:

A) MÉTODO DE LA GRANULACIÓN MOJADA:

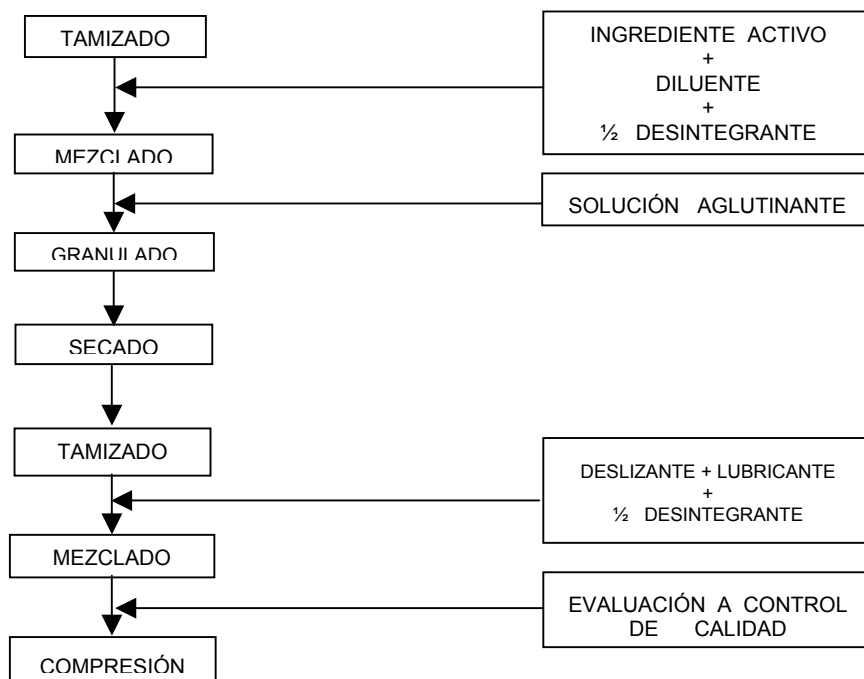


Fig. 2b. Diagrama de Flujo (1) para Método de fabricación, por vía húmeda o Granulación Mojada.

¹² L. Lucisano, J. Breech, L. Angel, R. Franz, Evaluation of an alternate source of hydroxypropylmethylcellulose for use in matrix tablet, Pharm. Tech. 13 (1989). Pp 88 – 98.

Este método se emplea principalmente para principios activos en medios húmedos y en temperaturas relativamente altas. La mayor parte de tabletas que llevan color son preparadas mediante este método, ya que el color en solución se distribuye mas homogéneamente en la tableta.

B) MÉTODO DE COMPRESIÓN DIRECTA

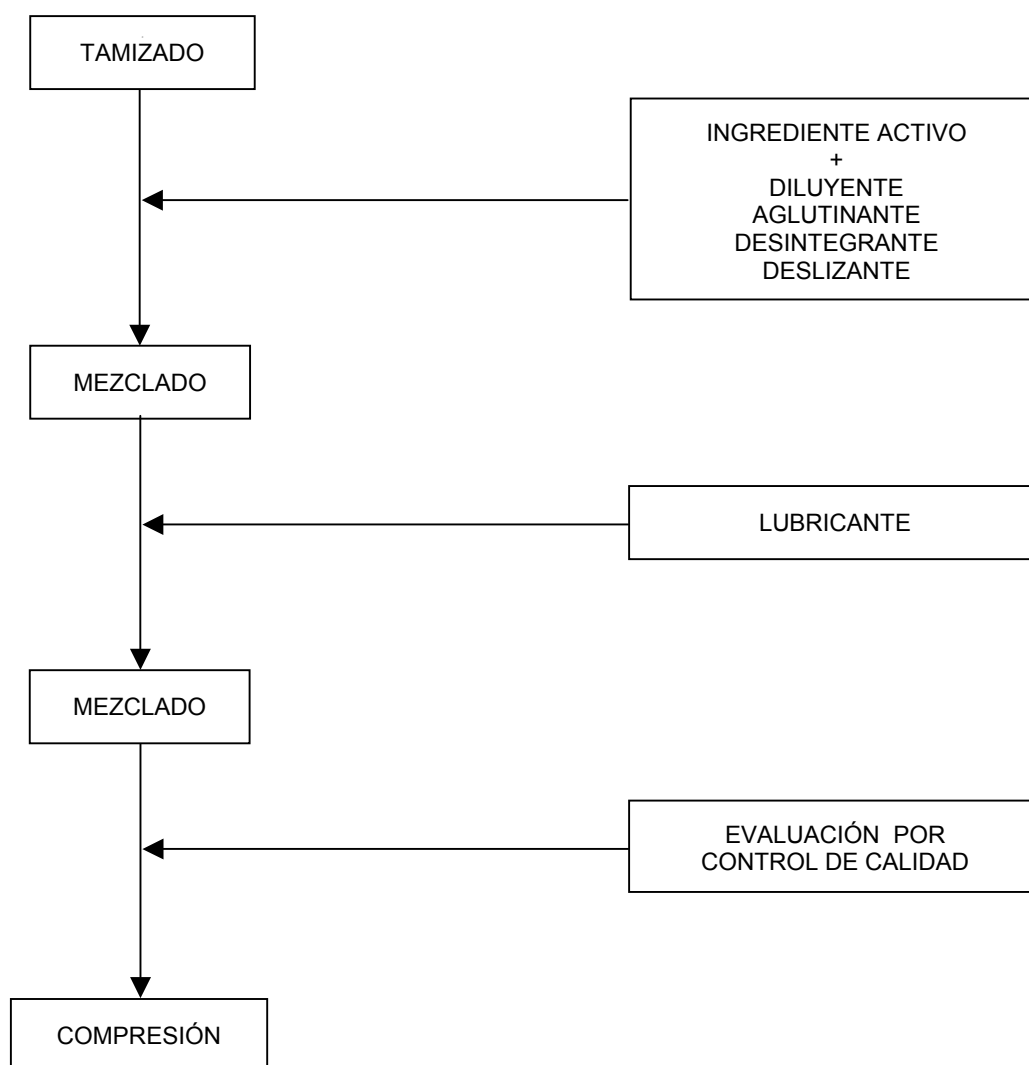


Fig. 2c. Diagrama de Flujo (2) para Método de fabricación, por Compresión Directa

Este tipo de fabricación ofrece buenas ventajas a nivel industrial ya que emplea mucho menor tiempo y se evita el proceso de secado, aunque requiere que los excipientes reúnan ciertas características como son:

- A) Buenas propiedades de aglutinación
- B) Buena fluidez
- C) Buenas propiedades de mezclado

C) MÉTODO DE LA DOBLE COMPRESIÓN

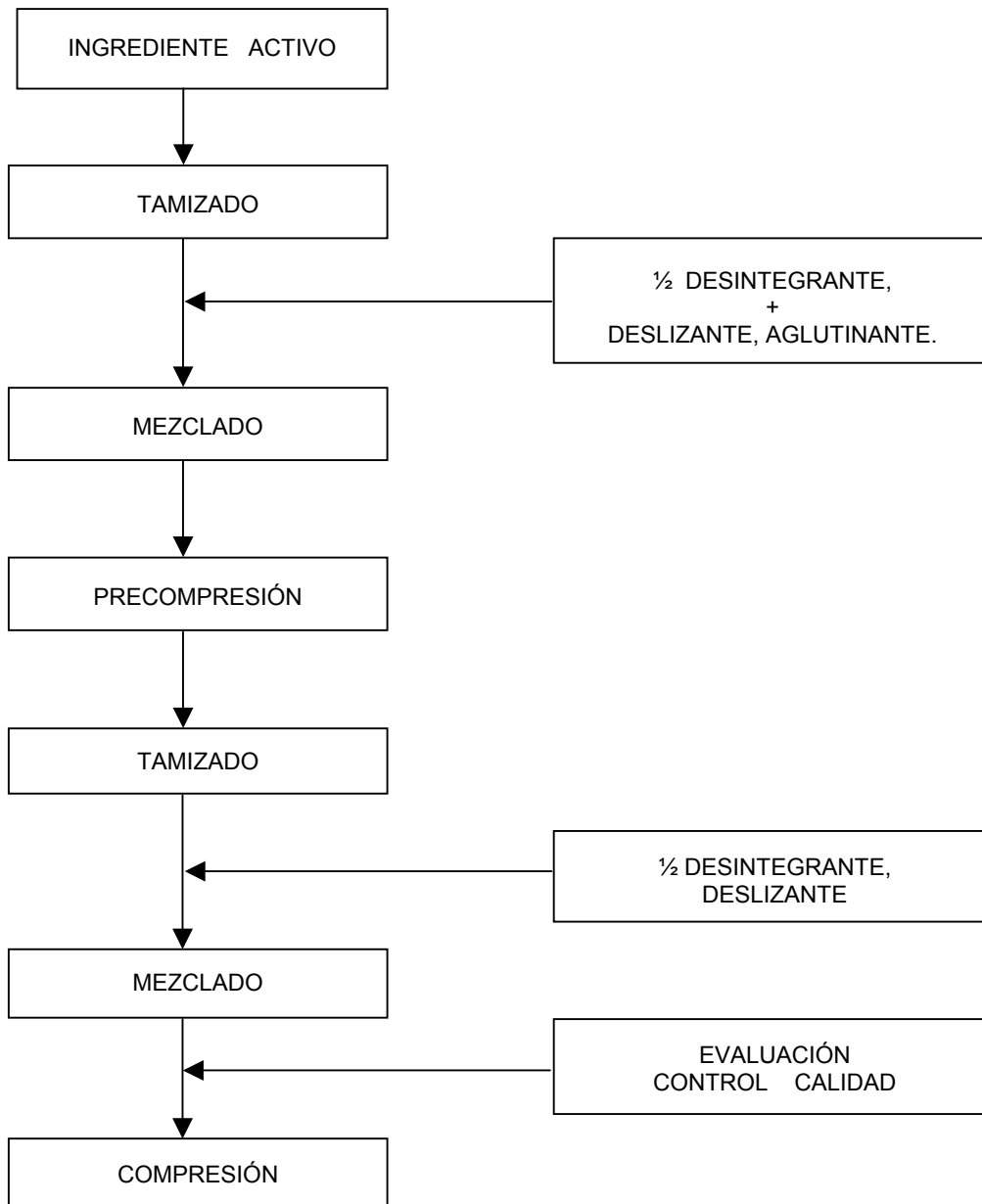


Fig. 2d. Diagrama de Flujo (3) para Método de fabricación, por Doble Compresión.

Este tipo de fabricación es por vía seca y se diferencia de las dos técnicas anteriores por llevar una compresión previo baleado antes de la compresión final. En la primera compresión es para hacer un compactado heterogéneo, una compresión de partículas de diferentes tamaños y formas. La segunda compactación o compresión que le dará la forma final a las tabletas, es una compactación homogénea de partículas con tamaño y formas similares.

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS PROCESOS DE GRANULACIÓN HÚMEDA

Los procesos de granulación húmeda son de gran tradición histórica en la industria farmacéutica. Es un proceso simple (aunque involucraba muchos pasos) y que requiere de dos requisitos primarios para fabricar una tableta compacta (fluidez y compresibilidad). Los variados métodos de granulación requieren de muchos pasos en el proceso.

Las ventajas de los procesos de granulación húmeda se han establecido que hay mezclas más fluidas. Algunas de ellas se mencionan:

- a) Permite una mejor manipulación mecánica del polvo.
- b) Aumentar la fluidez del polvo por el aumento del tamaño de partícula y el hecho de hacer más esférica las partículas.
- c) Incrementa la uniformidad de la densidad del polvo.
- d) Aumenta la cohesión durante y después de la compactación.
- e) Reduce el aire atrapado
- f) Reduce el nivel de contaminación cruzada.
- g) Se permite la adición de una fase líquida al polvo (solamente procesos húmedos).
- h) Hace las superficies hidrofóbicas en hidrofílicas.

Pero por otra parte, los procesos de granulación están sujetos a una gran cantidad de problemas. Cada operación unitaria requiere de especificaciones complicadas. Se requiere de más procesos, donde surgen más dificultades. El proceso de granulación esencialmente involucra la creación de una nueva entidad física, el granulado. Es por lo tanto necesario un control y la validación de todos los pasos involucrados en la elaboración de un nuevo material (el granulado).¹³

Algunos de los problemas que surgen generalmente:

- a) Tipo, concentración, rango de adición, distribución y tiempo de mezclado de la masa húmeda.
- b) Efecto de la temperatura, tiempo y rango de secado o estabilidad del principio activo y distribución durante el proceso de secado.
- c) Tamaño del gránulo y segregación durante la etapa de secado y la posterior etapa de granulación final.

Cada una de estas etapas involucra equipos y validación de proceso.

¹³ A.T. Florence, "Material Used in Pharmaceutical Formulation", Society of Chemical Industry, vol. 6, pp 2 – 35.

4.4. COMPRESIÓN DIRECTA

4.4.1. *Ventajas*

El proceso de compresión directa asume que todos los materiales adquiridos o manufacturados se pueden mezclar y tabletearse.

La más obvia ventaja de la compresión directa es económica. Es donde surge el interés de los procesos de compresión directa. Pero además de eso también puede disminuir los costos de varios pasos del proceso en varias áreas, incluyendo la reducción del tiempo de proceso, bajar también las etapas de manufactura y piezas de equipo, disminuye también la validación de procesos y disminuye la pérdida de polvo.

Dos procesos unitarios son comunes tanto en la granulación húmeda, como en la compresión directa: el mezclado y la compresión. En ocasiones es necesaria la micronización de la droga como un paso previo. Así que tenemos que para este proceso algunas piezas de equipo tales como granuladores y secadores, ya no son necesarios, lo que se puede necesitar para esto es tener un sofisticado equipo mezclador y de compresión.

Sin embargo, esto no siempre será el caso.

Probablemente una de las más grandes ventajas de la compresión directa es la optimización de la desintegración de la tableta, en la que cada partícula de droga es liberada de la masa de tabletas y está disponible para la disolución. Los procesos de granulación, en donde pequeñas partículas de droga junto a una gran área de superficie son pegadas dentro de un gran aglomerado y esto traen como consecuencia que se retarde el proceso de disolución.

Los agentes desintegrantes, tales como el almidón, se agregan antes de la compresión en el método de granulación húmeda. En la compresión directa todo el desintegrante es capaz de adicionarse, y la formulación de las tabletas se puede comprimir y se demuestra que se desintegran rápidamente al estado de partículas primarias. Sin embargo, es importante la suficiente cantidad de desintegrante para separar cada partícula de la droga para que haya una óptima disolución.¹⁴

¹⁴ Bolhuis GK, Lerk CF. Comparative evaluation of excipients for direct compression, I. II Pharm Weekbl 1973; 108: 469 – 481.

COMPARACIÓN DE LOS PROCESO DE FABRICACIÓN POR COMPRESIÓN

Directa y Granulación Húmeda.

GRANULACIÓN HÚMEDA		COMPRESIÓN DIRECTA
Tabletas frágiles debido a sustancias muy poco compresibles	<u>Compresión</u>	Problemas potenciales debido a drogas en altas dosis.
Muy buena en muchos casos	<u>Fluidez</u>	Muchas formulaciones requieren de un deslizante. Micronizado de drogas a altas dosis
Grande con amplio rango	<u>Tamaño de partículas</u>	Bajo con un rango muy cerrado
Inducido en secado	<u>Uniformidad de contenido</u>	Puede ocurrir segregación en el transporte
Alto o bajo corte	<u>Mezclado</u>	Bajo corte con mezclado en orden
Menos sensible a lubricantes	<u>Lubricante</u>	Mínimo mezclado con estearato de magnesio
Muy frecuentes problemas con lubricantes	<u>Desintegración</u>	Bajos niveles generalmente necesarios.
1.- La droga se humedece durante el proceso. 2.- La disolución de drogas a partir de granulados pueden presentar problemas.	<u>Disolución</u>	1.- No hay humedad, puede necesitar agentes de superficie activa. 2.- Los problemas de disolución son bajos si tamaños grandes de cristales de la droga se emplean.
Se incrementa en equipo, tiempo, validación de procesos, energía	<u>Costos</u>	Se incrementa en la adquisición de los materiales.
1.- Problemas con calentamiento o mezclado. 2.- El rango de disolución puede disminuir con el tiempo.	<u>Estabilidad</u>	1.- No hay calentamiento o adición de mezclas. 2.- El rango de disolución en raras ocasiones varía con el tiempo.
Se puede tabletear a alta velocidad	<u>Velocidad de tableteado</u>	Se requiere tabletear a baja velocidad.

Tabla 1. Tabla de comparación entre Método de Granulación Húmeda y Compresión Directa.

5. FABRICACIÓN DE TABLETAS POR COMPRESIÓN DIRECTA

a) Introducción e historia.

Hasta los años 50's la mayor parte de las tabletas se producían en el mundo por un proceso que requería de la granulación de los constituyentes de la tableta. El propósito primario del paso de la granulación es la producción de una mezcla de ingredientes activos y excipientes que fluyan libremente y sea compresible. La disponibilidad de nuevos excipientes o nuevas formas de viejos excipientes, y la invención de nuevas [o la modificación de antigua] maquinaria han traído consigo la producción de tabletas por un procedimiento mucho más simple y directo de compresión. Sin embargo todavía este método no ha sido universalmente aceptado.¹⁵

El término Compresión Directa se ha adoptado para identificar la compresión de compuestos cristalinos simples (generalmente sales inorgánicas con estructuras cristalinas cúbicas tales como Cloruro de sodio, Bromuro de Sodio o Bromuro de Potasio) compactadas con la adición de otras sustancias, propiedades de flujo, cohesión y propiedades lubricantes bajo presión para hacer tales compactos es posible. Si cuando se comprime y se forma los comprimidos, la desintegración puede tomar lugar por medio de disolución la que puede tomar un tiempo más considerable, retardando la liberación de la droga posiblemente cause problemas fisiológicos tal es el caso de lo que ocurre con las tabletas de cloruro de Potasio.

El término Compresión Directa es ahora empleado para definir el proceso por el cual las tabletas son comprimidas de un polvo formado de ingrediente activo y sus excipientes (incluyendo desintegrantes, lubricantes y adhesivos), el cual fluye a una cavidad seca y forma firme y compacta. No hay un pre-tratamiento del polvo y no es necesario un proceso de granulación seca. En ocasiones, drogas muy potentes pueden ser esparcidas fuera de una solución a alguno de los excipientes sin embargo si no se granula o aglomera, el proceso final de tableteado puede ser llevado directamente a compresión.

El incremento de la Compresión Directa ha sido posible por la variedad comercial de excipientes. El primero de tales excipientes fue la lactosa spray-dried, la cual ha mostrado que tiene buena estabilidad de color. Otro de los excipientes más populares se introduce comercialmente en los años 60's. El Avicel (celulosa microcristalina), también, Starch 1500 un Almidón pregelatinizado por un proceso de alto secado y comprimido para mantener sus propiedades desintegrantes: el Emcom pres (un Fosfato Dicálcico de muy buen flujo); un número de azúcares para compresión directa tales como Nutab, Di-Pac, y Emex; y una variedad de productos de Mannitol y Sorbitol.

¹⁵ Alpar O, Hersey JA, Shotton E, The compression properties of lactose. J Pharm Pharmacol 1970; 22 (Suppl): 1S - 7S.

La simplicidad del proceso de compresión directa es obvia. Sin embargo, esta aparente simplicidad ha ocasionado muchas fallas iniciales en cambios de formulaciones de granulaciones a Compresión Directa. La compresión directa no se puede ver como una modificación simple del proceso de granulación para hacer tabletas. Se requiere de una minuciosa selección de los materiales, propiedades de flujo, tipos de formulaciones y efecto de las variables de formulación en la compresión. Durante el proceso de granulación las propiedades originales de los materiales, se modifican dando como resultado, un nuevo material, el granulado, el cual finalmente es sujeto a compresión.

Si se elige a la compresión directa como proceso de manufactura, se requiere una nueva elección de excipientes, además de que las drogas se puedan comprimir directamente. Si esto no se toma en cuenta, es muy probable que se encuentren fallas en la fabricación.

b) Aditivos para compresión directa

Los aditivos para compresión directa son sustancias inertes las cuales se pueden compactar sin ninguna dificultad. Estos materiales le dan a la mezcla del activo propiedades de flujo y desintegración. Los materiales para compresión directa más empleados son la Lactosa spray anhidra, Fosfato de Calcio, Manitol, Sorbitol y Celulosa Microcristalina.

En comparación con otros métodos de fabricación, este método simple no emplea tantos pasos y no consume tanto tiempo. En algunas ocasiones, un aditivo compresible puede hacerse posible por un cambio simple de la forma física de una sustancia inerte polvo fino a una forma granular. Otros métodos requieren de un proceso especial, pero fundamentalmente, el objetivo que se persigue es el mismo: el desarrollar u obtener un material que cumpla con buenas propiedades de un buen granulado. Algunas de estas características son: una rápida desintegración, inocuidad fisiológica, insípido, capacidad para poder ser reprocesado.¹⁶

En la actualidad, algunas de las limitantes de estos materiales para emplearse en compresión directa son:

1. Diferencia en el tamaño de partícula y densidad de masa entre el diluyente y el activo que puede ocasionar una estratificación y variación del contenido de droga en las tabletas.
2. Únicamente la cantidad de droga compresible se limita a un máximo de 25% del peso de la tableta. Por supuesto, la cantidad de excipientes y el peso de la tableta se puede aumentar para disminuir el porcentaje de activo en la tableta. Esto trae consigo un aumento económico al aumentar el tamaño de la tableta, un caso así sólo puede resolverse empleando una fabricación por vía húmeda.

¹⁶ Liberman, and Lachma, L. "Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets". Vol. 3, Marcel Dekker, Inc., New York, USA, 1981.

3. Algunos principios activos pueden reaccionar con alguno de los excipientes como en el caso de compuestos con grupos amino con la lactosa Spray Dried.
4. El desarrollo de cargas electrostáticas generadas durante distribución de tamaño de partícula y su mezclado ocasiona una mala distribución en la uniformidad.

Algunas de las características de los excipientes empleados para compresión directa:

1. Lactosa Anhidra USP. Lactosa con poca agua de hidratación, es un polvo blanco, en forma de masas cristalinas estable al aire. Este material es directamente compresible y tiene muy buenas propiedades de flujo. Se puede mezclar con varios excipientes para compresión directa y se puede reducir a partículas más finas.¹⁷
2. Lactosa Spray Dried. Uno de los materiales que también se utiliza en compresión es una forma de la Lactosa denominada Spray Dried. Este material, el cual se fabrica por el método Spray Dried, consiste de agregados esféricos que proveen buenas características de flujo. Cuando la lactosa es Spray Dried, una porción de este se presenta en una forma cristalina y/o amorfas.¹⁸

Aparentemente, la combinación de microcristales y sólidos amorfos producen una forma que puede ser muy bien comprimida.

Unas buenas tabletas se pueden obtener con la compresión de este material, pero algunas características desfavorables pueden surgir. Algunas de estas son:

- a) Un bajo flujo y compresibilidad cuando se reprocesa.
- b) Una coloración café producto de una reacción ocurre con la presencia de compuestos básicos tales como las aminas; esta reacción es debida por la presencia de 5-hidroximetil-2-furaldehído el cual es sensible de pH y por la presencia de tartrato, citrato e iones acetato. Esta coloración se puede presentar en la mezcla de polvos.
- c) Fosfato Dicálcico Dihidratado, es un excipiente disponible moderado ordinario, este material puede ser comprimido directamente. Sus propiedades de flujo son adecuadas, pero esta capacidad se ve limitada, en rangos de 10% hasta aproximadamente 30% de acuerdo a la sustancia agregada.

¹⁷ Kibbe H. Arthur. "Handbook Of Pharmaceutical Excipients". 3ª Ed. American Pharmaceutical Association, Washington. D.C.

¹⁸ Kibbe H. Arthur. "Handbook Of Pharmaceutical Excipients". 3ª Ed. American Pharmaceutical Association, Washington. D.C.

- d) Manitol granular. Ha sido desarrollado especialmente como un excipiente para compresión directa. Imparte un buen flujo a materiales que no lo tienen. Este material está indicado para ser utilizado en cantidades mayores del 25%.
- e) Sorbitol Cristalino. Se emplea como diluyente en tabletas o combinado con otros materiales diluyentes. Se ha empleado como excipiente para tabletas de multi-vitamínicos.
- f) Celulosa Microcristalina. Este es un material extremadamente compresible. Es un derivado de una forma especial de celulosa de alta purificación derivada de árbol, que por severa hidrólisis ácida elimina las porciones amorfas de celulosa. El resultado son partículas microcristalinas con un rango de tamaño de 1 a 10 micrones.

La Celulosa Microcristalina (Avicel) es uno de los materiales más empleados en la fabricación de tabletas ya que combina dos propiedades de excipiente para tabletas. Por un lado produce tabletas con buena dureza, y estas tabletas se desintegran rápidamente en agua, ya que se microcristaliza en partículas y destruye la fuerza de los enlaces que los mantiene juntos.¹⁹

Estudios han comprobado que la celulosa microcristalina y su mezcla con otros excipientes para compresión son útiles en procesos por una vía de fabricación seca e incrementan la compresibilidad de otras sustancias. La adición de 5 a 10% de celulosa microcristalina como auxiliar ligante se usa para impartir características de tableteo de otros diluyentes.

6. TECNOLOGÍA DE COMPRESIÓN DIRECTA (CD)

a) Ventajas de la Compresión Directa.

- Mejor estabilidad física de los comprimidos: menor tendencia al endurecimiento durante su almacenaje.
- La distribución del tamaño de partícula más uniforme en la mezcla para comprimir favorece una **mejor uniformidad de peso** en los comprimidos.
- Las mezclas para comprimir preparadas por granulación húmeda, requieren un contenido de agua mayor para una buena compresibilidad, lo que puede disminuir la estabilidad de los ingredientes activos.
- El diámetro promedio menor en las mezclas para compresión directa, favorecen la velocidad de disolución.

¹⁹ A.T. Florence, "Material Used in Pharmaceutical Formulation", Society of Chemical Industry, vol. 6, pp 2 – 35.

- El granulado húmedo origina un riesgo mayor de contaminación microbiana en los comprimidos.

b) Limitaciones de la Compresión Directa.

- Deberá evitarse la separación de las mezclas para comprimidos, mediante la formulación adecuada y el acoplamiento del tamaño granular de los principios activos.
- El laminado de los comprimidos puede prevenirse, evitando la fragmentación de los excipientes para Compresión Directa (CD), en mezcladores de alta velocidad y bajas cantidades de lubricante.
- Se necesitan ingredientes de flujo libre, para comprimidos con dosis elevadas.

c) Comparación entre proceso de fabricación Compresión Directa (CD) y Granulado Húmedo (GH).

- El **GH** implica el uso de equipo muy costoso, como amasador, grandes hornos de secado o secadores de lecho fluido y granulado.
- El procedimiento de **GH** obliga al mezclado de masas para comprimidos muy pesadas y a su secado, lo que ocasiona un alto gasto de energía eléctrica.
- El **GH** obliga a preparar una solución aglutinante.
- El **GH** necesita trabajadores **especialistas**, capaces de producir los amasijos húmedos con la cantidad exacta de solución aglutinante.
- El **GH** requiere un control intensivo de los procedimientos internos de producción, tanto del granulado como del secado.
- El **GH** disminuye el rendimiento de la mezcla para comprimidos.
- La limpieza del equipo que se usa para **GH** consume **MUCHAS HORAS HOMBRE**.
- Las mezclas para comprimidos **CD** pueden prepararse en mezcladoras de doble cono en **V** o en tambor-rueda.
- La **CD** hace posible la producción “**de emergencia**” con tamaños de Lote variables.
- La **CD** le **ahorra tiempo y energía** tanto en producción como en limpieza de equipo.
- La **CD** no requiere **obreros especialistas**.
- El número de Lotes incorrectos (incidencia de reproceso) disminuye por la **CD**.
- Al aplicar la **CD** se reducen notablemente el tiempo y los costos de las actividades de **investigación y Desarrollo**, así como las de **validación, calibración y mantenimiento**.
- La **CD** **aumenta** el rendimiento de la mezcla para comprimir.

<i>Granulación Húmeda</i>	<i>Compresión Directa</i>
<i>Compresibilidad</i> Tabletas más duras para sustancias pobremente compresibles	Problema potencial para fármacos en altas dosis
<i>Fluidez</i> Excelente en la mayoría de los casos	Muchas formulaciones requieren de un deslizante No micronizar fármacos cuando van en altas dosis
<i>Tamaño de partícula</i> Más grandes con intervalos mayores	Más pequeñas con intervalos estrechos
<i>Uniformidad de contenido</i> Inducida por amasado y secado	Puede ocurrir segregación en el transporte, la tolva o el alimentador
<i>Mezclado</i> Alto o bajo corte	Bajo corte con mezcla ordenada
<i>Lubricante</i> Menos sensible a la suavización por el lubricante y al sobremezclado	Mezclado mínimo con estearato de magnesio
<i>Desintegración</i> Problemas frecuentes con los gránulos	Se requieren niveles menores
<i>Disolución</i> 1. Fármaco humectado durante el proceso 2. La disolución del fármaco desde los gránulos puede ser un problema 3. Generalmente es menor que en la compresión directa	1. No humectación, puede ser necesario un agente tensoactivo 2. La disolución puede ser menor si se usan cristales de fármaco muy grandes. 3. Generalmente más rápida que en la granulación húmeda
<i>Costos</i> Aumenta en equipo, trabajo, tiempo, validación del proceso energía	Aumenta en materias primas y su control de calidad.
<i>Flexibilidad de formulación</i> La granulación cubre las imperfecciones de las materias primas	Las propiedades de las materias primas deben ser cuidadosamente definidas
<i>Estabilidad</i> 1. Problemas con calor o humedad 2. Velocidad de disolución puede disminuir con el tiempo	1. No se adiciona calor o humedad 2. La velocidad de disolución raramente cambia
<i>Actitud de proveedores de equipo</i> Positiva	Muy negativa
<i>Velocidad de tableteo</i> Puede ser rápida	Puede requerir velocidad menor
<i>Polvo</i> Menos polvoso	Más polvoso
<i>Color</i> Oscuros o pastel (colorantes o lacas)	Solamente pastel (solamente lacas)

Tabla 2. Tabla de comparación en el Método de Granulación Húmeda y Compresión Directa.

7. EXCIPIENTES EMPLEADOS PARA COMPRESIÓN DIRECTA

Los excipientes que se emplean para la manufactura de tabletas por compresión directa, son de alguna manera un poco especiales. En muchos de los casos son materiales excipientes comunes los que se han modificado en el proceso de manufactura química para impartir propiedades de fluidez y compresibilidad. Las propiedades físicas y químicas de estos productos especiales son extremadamente importantes que sean las óptimas.

Muchos factores son los que influyen en el caso del empleo de excipientes para la manufactura de compresión directa. Este tipo de factores son primeramente por el tipo de polvo que se emplea (tamaño de partícula, forma, densidad, solubilidad) para impartirle características compactas (fluidez y compresibilidad) a factores que afecta la estabilidad (mezcla) a costo, disponibilidad y buena aceptación en general. Es de mucha importancia que el material mantenga las mismas especificaciones lote tras lote.²⁰

7.1. *Diluentes Solubles*

Lactosa.

Es uno de los primeros y más ampliamente usados. Hay más de un proveedor de este material. El secado por aspersion produce un producto aglomerado que es más fluido y compresible que la lactosa regular. Contiene una mezcla de cristales a-monohidrato y agregados esféricos de cristales más pequeños que proporcionan un material amorfo. La fluidez se debe a las partículas grandes entremezcladas con los agregados esféricos. La compresibilidad se debe a la naturaleza de los agregados y al porcentaje de material amorfo. Tienen pobre potencial de dilución. No diluye altas dosis y no es compresible. Es preferible que no se reprocese ya que pierde sus propiedades.²¹

Uno de los problemas más frecuentes con la lactosa es su oscurecimiento que se debe a los contaminantes que se encuentran en el líquido madre al momento de recrystalizar. Diferentes formas de lactosa se han ido desarrollando con el paso del tiempo. Lactosa Fast Flo, Tabletose, etc., cada vez con mejores características de flujo y compresibilidad. Otra forma de lactosa que se ha desarrollado es la anhídrica, la cual tienen muy buenas características de fluidez, como la Fast Flo, pero tiende a hidratarse en ambientes húmedos. Posee excelentes propiedades de disolución.

²⁰ 18 A.T. Florence, "Material Used in Pharmaceutical Formulation", Society of Chemical Industry, vol. 6, pp 2 – 35.

²¹ C. F. Lerk, Consolidation and compaction of lactose, drug. Dev.Ind. Pharm.19. (1993) 2359 – 2398.

- El monohidrato de Lactosa cristalino común de flujo libre (40 a 100 mallas) proporciona menor dureza, mayor friabilidad y un tiempo de desintegración más prolongado que la Lactosa para CD.²²
- La Lactosa secada por aspersion (Spray Dried {SD}) muestra una mayor tendencia a la formación de grumos en la mezcla, así como endurecimiento y decoloración de los comprimidos durante el almacenaje, que lo que sucede con TABLETOSE.

La del tipo Spray-Dried es la que mas se emplea para las manufacturas de compresión directa. Es uno de los excipientes mas disponibles, este material es un verdadero revolucionario de la manufactura de tabletas.

La Lactosa común y la grado regular contiene fracciones cristalinas de lactosa monohidratada la cual presenta muy buenas propiedades de flujo y compresibilidad .Sin embargo la grado Spray drying produce productos aglomerados los cuales presentan mas propiedades de fluidez y compresibilidad que la lactosa regular.

En la fabricación de la lactosa tipo spray-dried, la lactosa primeramente se coloca en una solución acuosa con la cual se trata para eliminar cualquier tipo de impurezas. Posteriormente ocurre una parcial cristalización. El producto final resultante contiene una mezcla de cristales monohidratados y agregados esféricos de pequeños cristales. La característica fluidez de la lactosa spray-dried es el resultado de partículas de gran tamaño mezclados con agregados esféricos internos. La compresibilidad es resultado de la naturaleza de los agregados y del porcentaje del material amorfo presente.²³

Sacarosa

Se ha usado ampliamente en la elaboración de tabletas. Una de las primeras variedades introducidas para compresión directa es Di-Pac, que consta de 97% de sacarosa y 3% de dextrinas en una cocrystalización. Tiene buenas propiedades de flujo y necesita un deslizando de HR mayores de 50%. Tiene buena estabilidad con el tiempo. El potencial de dilución de Di-Pac varía de 20 a 35% de ingredientes activos.²⁴

Las tabletas que contienen altas concentraciones de Di-Pac tienden a endurecerse ligeramente (1-2 kg) durante las primeras horas después de la compresión, o cuando envejecen a humedades relativas altas.

Nutab es un azúcar directamente compresible que consiste de sacarosa, 4% de azúcar invertido y 0.1% a 0.2% de almidón de maíz y estearato de magnesio. Tiene un tamaño de

²² A.T. Florence, "Material Used in Pharmaceutical Formulation", Society of Chemical Industry, vol. 6, pp 2 – 35.

²³ Batuyios NH, Anhydrous lactose in direct tabletcompression., J Pharm Sci 1966; 55: 727 – 730.

²⁴ P.P Sanghui, C. C. Cs, A. J. Shukla, Evaluation of Preflo modified starch as new direct compression excipients. I. Tableting characteristics, Pharm. Res . 10 (1993) 1597 – 1603.

partícula relativamente alto lo que le confiere buena fluidez. Tiene pobre estabilidad de color.

La Sacarosa ha sido empleada mucho en la manufactura de las tabletas, como diluyente, generalmente se utiliza en la forma de azúcar, y en la forma de solución (jarabe), como un aglutinante en granulaciones húmedas. Las pruebas de cristales de sacarosa para compresión directa no han sido muy satisfactorias, pero varios tipos de sacarosas modificadas se han introducido para las compresiones directas. Una de las primeras ha sido la Di-Pac la cual es una co-cristalización de 97 % de sacarosa y 3% de dextrinas modificadas. La Di-Pac muestra muy buenas propiedades de flujo y es necesario de un ligante solamente cuando los niveles de humedad atmosférica (arriba del 50 % de humedad relativa). Presenta una muy buena estabilidad de color.

La concentración de la mezcla es extremadamente crítica en términos de compresibilidad del producto. La compresibilidad se incrementa rápidamente en un rango de la mezcla de 0.3 a 0.4 % presenta una meseta a concentraciones de 0.4 % a 0.5 % y sube a 0.8 %.

La concentración óptima en una mezcla del 0.4 % es probablemente la mejor para los procesos farmacéuticos.

El Nutab es otra azúcar excipiente para compresión directa que es un derivado de la sacarosa, consistente de un 45 % de azúcar invertida (mezcla equimolar de levulosa y de dextrosa), y de 0.1 a 0.2 % almidón de maíz y estearato de magnesio. La capa de ingredientes se producen en un proceso de granulación. El Nutab tiene una distribución de tamaños de partículas lo que hace que presentan buenas propiedades de fluidez, este tipo de material no presenta dificultades con respecto a la humedad relativa que presente el medio ambiente y presenta muy buena estabilidad al color.

Dextrosa

Una de las mas asombrosas modificaciones de un material natural no muy empleado para impartir características de compresibilidad a tabletas ha sido la dextrosa bajo el nombre comercial de Emdex. Este producto es un pulverizado cristalino que consiste de 90 a 92 % dextrosa, 3 a 5 % de maltosa y trazas de polisacáridos de glucosa. Se encuentra disponible en forma anhidra e hidratada (9 % de la mezcla).

Emdex, este producto es cristalizado por aspersión y consiste de 90 a 92% de dextrosa, 3 a 5% de maltosa y el resto de polisacáridos de glucosa. Tienen compresibilidad excelente. El más ampliamente usado es el monohidrato y el agua de hidratación parece no afectar la estabilidad del tamaño. Aproximadamente 75% de HR, Emdex llega a ser, higroscópico y a 80% licúa. Las tabletas elaboradas con Emdex tienden a mostrar endurecimiento con el tiempo, sin alterar los resultados de la disolución. Debido a que tiene

tamaño de partícula relativamente grande, tiende a haber problemas de mezclado con los ingredientes con tamaño de partícula menor.²⁵

Los reportes indican que la forma anhidra es más altamente compresible que la forma monohidratada, pero la compresión no es del todo buena ya que la forma microcristalina presenta algunas dificultades con algunas drogas u otros excipientes. La forma monohidratada se emplea más y el agua de hidratación no tiene efecto alguno en la estabilidad del principio activo.

A una humedad relativa del 75% el Emdex se convierte en una forma higroscópica, particularmente en la superficie de la tableta. Por arriba del 80% de humedad relativa se presenta la licuefacción. Las tabletas fabricadas con Emdex muestran un incremento en la dureza de aproximadamente 2 Kg. en todos los niveles de dureza de la inicial a arriba de 10 Kg. Este incremento ocurre en las primeras horas después de la compresión, pero este incremento no es significativo cuando se guarda las tabletas bajo condiciones ambientales. Sin embargo un aumento en la dureza puede dar como resultado cambio en los rangos de disolución.

Sorbitol

Es uno de los más complejos. Existen en varias formas cristalinas polimórficas, así como amorfa. El problema estriba en que los fabricantes de sorbitol para compresión directa no consideran estas variaciones y lo fabrican causando serias dificultades entre los usuarios. Las formas polimórficas menos estables (a y b) se convertirán a la forma estable (g), lo cual frecuentemente genera crecimiento dendrítico (pequeños cristales tipo cabello). Esto causa un empacamiento de las partículas y se acentúa en presencia de humedad. La forma más estable es la g, pero no todos los sorbitoles son cristalizados de la misma manera y esto genera el uso de diferentes proporciones de lubricante en la compresibilidad. Es higroscópico y tiende a pegarse en el herramental de la máquina a humedades relativas mayores del 50%.²⁶

Hasta hace pocos años el Sorbitol no había jugado un papel importante como excipiente para compresión directa. Las razones conocidas son:

1. El Sorbitol es muy higroscópico.
2. El Sorbitol es laxante.
3. El Sorbitol en polvo tenía muy pocas ventajas para la compresión directa en comparación con otros excipientes.

En la actualidad esta situación ha cambiado, gracias al equipo de las industrias farmacéuticas de hoy en día, la higroscopicidad de la Sorbita - Instant, para el

²⁵ Callahan JC, Cleary GW, Elefant, Kaplan G, Kensler T, Nash RA Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients. *Drug Dev Ind Pharm* 1982; 8 : 355 – 369.

²⁶ P.P Sanghui, C. C. Cs, A. J. Shukla, Evaluation of Preflo modified starch as new direct compression excipients. I. *Tabletting characteristics, Pharm. Res.* 10 (1993) 1597 – 1603.

control de calidad y el manejo de producción fue un problema sencillo de resolver. Se maneja con otros productos (como por ejemplo: Antibióticos) que son mucho más higroscópicos que la Sorbita - Instant sin causar problemas.

Una comparación de tabletas con diferentes excipientes comprueba que DC-Lactosa y DC-Sacarosa casi no absorben agua durante su almacenamiento. En siguiente lugar viene la Sorbita Instant y los demás excipientes después. En la comparación de Sorbita Instant y otros sorbitoles se concluyó que Sorbita Instant absorbe la mitad. Con esto se puede decir que Sorbita Instant es muy diferente a los otros sorbitoles.²⁷

Utilizando empaques seguros a vapores de agua, se puede asegurar que el producto terminado no absorbe agua.

El efecto laxante no se ha podido mejorar por los nuevos métodos de producción de la Sorbita - Instant. Pero es conocido que el efecto laxante entra en vigor con los adultos cuando consumen una dosis de 60 - 80 g diarios de Sorbita. Se puede decir que es casi imposible que un paciente ingiera ésta cantidad al consumir medicamentos. Es muy probable considerar el efecto en niños menores de 3 años.

El Sorbitol se encuentra dentro de la naturaleza de muchas frutas. Para obtenerlo en cantidades industriales, se toma Almidón y Sacarosa y se transforma en Glucosa. Como último paso se hidrogena la Glucosa obteniendo el D-Sorbitol.

El proceso de fabricación ha cambiado en la actualidad. En vez de dejar cristalizar la Sorbita como generalmente se hacía, se emplea un método de aspersion, y se emplea como materia prima una solución de Sorbita especialmente pura. Como resultado se ha obtenido un producto que físicamente y químicamente es mucho mejor que los demás Sorbitoles.²⁸

La estructura física de la Sorbita – Instant, se puede describir como una fibra irregular de cristales. Donde las puntas de cada cristal se ven como agujas que están entrelazadas. A diferencia de las demás estructuras de los Sorbitoles que se encuentran descritas como cristales compactos.

Cabe hacer mención de las ventajas que se obtienen al emplear Sorbita – Instant, debido a su estructura física:

La Sorbita –Instant es excelente para la compresión directa, gracias a su estructura física, en comparación con los otros Sorbitoles que son necesarias formulaciones muy complicadas para lograr el mismo objetivo.

²⁷ P. P Sanghui, C. C. Cs, A. J. Shukla, Evaluation of Preflo modified starch as new direct compression excipients. I. Tableting characteristics, Pharm. Res. 10 (1993) 1597 – 1603.

²⁸ V, Kumar, G. Banker, Chemically – modified cellulosic polymers, Drug Dev Ind. Pharm. 19 (1993) 1 – 31.

Una previa granulaci3n, que en algunos casos puede afectar al principio activo, no es necesaria. Es por ello que no se necesita sobrecargar la mezcla con principio activo. De esta forma se ahorra tiempo, maquinaria, energa, personal y l3gicamente dinero.

El Sorbita – Instant es excelente para mezclarse y adherirse con partculas pequeas, como por ejemplo partculas con un tamao de menos de 50 micrones.

La producci3n del mezclado es muy fcil. Se obtiene una mezcla estable con el principio activo, que es muy homognea. Los problemas del contenido uniforme se disminuyen enormemente. El Sorbita – Instant tiene un flujo muy bueno y se caracteriza por su baja densidad.

Durante el proceso de compresi3n se disminuye muchsimo la dispersi3n de polvos en la mquina. Las pelculas finas de la mezcla se entrelazan de la Sorbita Instant, logrando as que no vuelvan en el momento de comprimirse y que l3gicamente no contaminen otros procesos en el mismo cuarto de producci3n.

Debido a sus excelentes cualidades de compresi3n, se necesita una menor fuerza, para lograr una mejor dureza en la tableta.²⁹

Adem3s de las ventajas que presenta en la fabricaci3n de tabletas, tambi3n hay beneficio de alto valor terap3utico:

En algunas comparaciones con otros excipientes, se ha demostrado que el tiempo de disoluci3n del Sorbita – Instant no era el mejor de los otros Sorbitoles. Pero a pesar de esa conclusi3n, la Sorbita – Instant libera el principio activo mejor. La buena disoluci3n de la Sorbita – Instant en medio acuoso, depende de una forma continua y pareja el principio activo en la soluci3n. Si no se le agrega a la f3rmula un agente explosivo, para que se disuelva m3s r3pido, se puede conseguir tabletas mucho m3s duras. Para as despu3s agregar al proceso de Filmcoaten, y salgan tabletas mucho muy uniformes.

Las tabletas con Sorbita – Instant tienen un sabor conocido de frescura en la boca. Si es mezclado con un 0.11 % de sacarina o se le adiciona al momento de secarlo por aspersion cuando se fabrica la Sorbita – Instant, se puede lograr el mismo nivel edulcolorante que el caso del az3car. No existe un sabor amargo ni desagradable en este tipo de mezclas.

Una de las m3s grandes ventajas de la Sorbita – Instant, es que el organismo del ser humano no requiere de Insulina para su descomposici3n. Tambi3n es conocido que el Sorbita – Instant, contrariamente al az3car, no produce caries; ya que no sirve como alimento para las bacterias causantes del mismo. Debido a ello, en muchos pa3ses los dentistas recomiendan su empleo.

²⁹ V, Kumar, G. Banker, Chemically – modified cellulosic polymers, Drug Dev Ind. Pharm. 19 (1993) 1 – 31.

Por medio del proceso de producción se pueden incluir varios productos, como por ejemplo sacarina, colorantes solubles en agua, etc., en la mezcla de Sorbita antes de pasarlo por el secado por aspersión. De esta manera se evita la costosa problemática de mezclar las materias primas.

Manitol

Permite la elaboración de tabletas menos duras que con el sorbitol, además es menos sensible a la humedad. Puede lubricarse fácilmente con ingredientes como el Polietilenglicol 6000 micronizado. Se usa más en tabletas masticables.

Nombres Comunes:

Farmacopea Británica:	Mannitol
Farmacopea Japonesa:	D - Mannite
Farmacopea Europea:	Mannitolum
USP:	Mannitol.

Sinónimos:

Ácido Cordycéptico ; E421 ; D - mannitol ; azúcar manna ; mannite ; Pearlitol.

Nombre Químico y Número de Registro.

D - Mannitol (69 - 65 - 8)

Fórmula Empírica y Peso Molecular.

$C_6H_{14}O_6$ 182.17

Categoría Funcional:

Agente endulzante; diluyente empleado en cápsulas y tabletas; agente empleado para dar tonicidad; vehículo para preparaciones de liofilizados (agente diluyente).

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas o Tecnológicas.

Manitol es muy utilizado en las formulaciones farmacéuticas y productos alimenticios. En preparaciones Farmacéuticas se emplea como diluyente primario en la formulación de tabletas en una proporción de 10 - 90 % w / w, en donde tiene un

ventaja muy importante: al no ser higroscópico se puede utilizar en muchas mezclas de ingredientes activos muy sensibles.³⁰

El Manitol es muy empleado en las fabricaciones de tabletas por compresión directa, en granulados que se fabrican por el método de spray - dried, o en granulaciones por vía húmeda. Las aplicaciones más comunes del Manitol son en la preparación de tabletas antiácidas, de trinitrato de glicerina y preparaciones vitamínicas.

Terapéuticamente, el Manitol administrado parenteralmente es utilizado como un diurético osmótico, como un agente de diagnóstico de la función renal y como un agente para reducir la presión intracraneal, para tratamiento del edema cerebral, y reducir la presión intraocular. Tomado oralmente, el manitol no se absorbe significativamente en el tracto gastrointestinal, pero en una dosis muy alta puede ocasionar diarrea de tipo osmótica.³¹

Descripción:

El Manitol es el D-manitol. Es un alcohol hexahídrico relacionado con la manosa y es isómero con el sorbitol.

Estabilidad y Condiciones de Almacenamiento.

El manitol es estable en condiciones secas y en soluciones acuosas. Las soluciones pueden ser esterilizadas por medio de filtración o por autoclave y puede repetirse la esterilización por autoclave sin ocasionar alteraciones físicas o químicas. En soluciones, el manitol no se ve afectado por el enfriamiento, soluciones ácidas diluidas o alcalinas. El manitol no reacciona con el reactivo de Maillard.

El material en masa se puede almacenar en recipientes muy bien cerrados y en un lugar fresco y seco.

Incompatibilidades.

No se ha reportado alguna en estado seco. Las soluciones de manitol al 20 % m/v o más concentradas pueden precipitar con cloruro de sodio o de potasio. Las precipitaciones que se han reportado ocurren cuando el manitol se encuentra en una solución al 25 % y se pone en contacto con material plástico. Soluciones de heparina sódica en concentraciones de 2 mgs/ml es incompatible con soluciones de manitol acuoso al 20 %. El manitol es incompatible con infusiones de xylitol y puede formar complejos con algunos metales (Hierro, Aluminio, Cobre).

³⁰ Kibbe H. Arthur. "Handbook Of Pharmaceutical Excipients". 3ª Ed. American Pharmaceutical Association, Washington. D.C.

³¹ Bolhuis GK, Lerk CF. Comparative evaluation of excipients for direct compression, I. II Pharm Weekbl 1973; 108: 469 – 481.

Comentarios.

El manitol es un isómero del sorbitol, la diferencia entre ambos poli-alcoholes está en la orientación planar del grupo OH en el segundo átomo de carbono. Cada isómero presenta características físicas diferentes, la más significativa de ellas se encuentra en el mezclado. En tanto que el Sorbitol es higroscópico, las mezclas con manitol son muy resistentes aún a muy altas humedades relativas. Los granulados de manitol imparten muy buenas propiedades de flujo a otros materiales.

Maltodextrinas

La Maltrina es un producto altamente compresible, completamente soluble y con muy bajas características de higroscopicidad.

Celulosa Microcristalina (MCC)

- La MCC muestra un perfil muy brusco entre la fuerza de compresión y la dureza, como consecuencia, la dureza, la desintegración y disolución de los comprimidos se ven muy afectados por las fluctuaciones de la fuerza de compresión y los comprimidos presentan una gran variabilidad en su calidad final.
- La dureza de los comprimidos que contienen un gran porcentaje de MCC depende notablemente del tiempo de espera en el ciclo de compresión, por lo que la dureza de los comprimidos disminuye al aumentar la velocidad de compresión.
- Debido a su gran higroscopicidad, la MCC perjudica la estabilidad de los ingredientes activos sensibles a la hidrólisis.
- El flujo libre de la MCC no es suficientemente bueno.
- El grado de blancura de la MCC no es satisfactorio.

7.2. Diluentes Insolubles

Sales inorgánicas de calcio

Fosfato de Calcio y Sulfato de Calcio

El más ampliamente usado es el fosfato dicálcico, que consiste de agregados de libre flujo de pequeños cristales. Está disponible bajo las denominaciones de Emcompress o Di-Tab. Es relativamente barato y posee un alto grado de estabilidad química y física. Es no higroscópico en humedades relativas hasta de 80%. Pierde pequeñas cantidades de humedad cuando se expone a temperaturas de 40 a 60° C. Esta pérdida provoca que las tabletas se endurezcan. Su fluidez es buena y generalmente no se requieren deslizantes. Se deforma por fractura cuando se comprime. Los lubricantes ejercen poco efecto de reblandecimiento sobre las tabletas.

Como es poco soluble en agua, los comprimidos se desintegran rápidamente cuando contienen 50% o más de este excipiente. Se disuelve en medio ácido pero es prácticamente insoluble en medio neutro o alcalino. No se recomienda usarlo en combinación con fármacos de baja solubilidad en agua. Con un pH de 7.3, tiene efecto sobre fármacos sensibles a la alcalinidad. El fosfato tricálcico (TriTab) es menos compresible y menos soluble que el fosfato dicálcico pero contiene una mayor relación de iones calcio. El sulfato de calcio dihidratado también está disponible para compresión directa (Delaflo, Compactrol)

Existe el Cel-O-Cal que es una partícula coprocesada con 30 partes de celulosa microcristalina y 70 partes de sulfato de calcio anhidro, secados por aspersion.

- Los compuestos de Calcio provocan una dureza menor que la Lactosa CD.
- El contenido de metales pesados de los compuestos de Calcio, es relativamente elevado en comparación con el de la Lactosa.
- El fosfato dicálcico, a pesar de ser el más usado, no es químicamente estable debido a que se descompone para formar fosfato tricálcico.³²

7.3. Compuestos de un solo cuerpo para CD

Celulosa

El primer producto surgido fue Solka Floc, que consiste de celulosa separada de la madera por digestión. Es un polvo con poca fluidez y poca compresibilidad.

³² Kibbe H. Arthur. "Handbook Of Pharmaceutical Excipients". 3ª Ed. American Pharmaceutical Association, Washington, D.C.

Posteriormente se introdujo el Avicel, el cual es un derivado a un grado especial de celulosa alfa por hidrólisis ácida severa para remover las porciones amorfas, generando partículas microcristalinas del tipo aguja. Existen en varios grados, dependiendo de la distribución del tamaño de partícula.

Es el más compresible de todos los excipientes farmacéuticos y tiene la más alta capacidad de dilución. Se forman compactos fuertes al comprimir.

Tiene muy bajo coeficiente de fricción, de allí que casi no requiera lubricante. Pero cuando se adicionan estearatos alcalinos y se mezcla por mucho tiempo, tiende a disminuir la dureza.³³

Tiene baja densidad y alto costo. Los compactos duros desintegran rápidamente debido al rápido paso del agua y a la ruptura instantánea de los puentes de hidrógeno. La fluidez es pobre, comparada con otros diluentes, debido al pequeño tamaño de partícula. Se recomienda emplear pequeñas cantidades de deslizante en formulaciones con alto contenido de celulosa microcristalina.

Las tabletas elaboradas con altas concentraciones de celulosa microcristalina se reblandecen cuando se exponen a humedades altas debido a que la humedad penetra entre los enlaces de hidrógeno interparticulares. Este fenómeno es reversible cuando se retiran del ambiente húmedo.

Se ha encontrado que las formulaciones con más del 80% de celulosa microcristalina pueden disminuir en sus velocidades de disolución con fármacos que tienen baja solubilidad en agua. Este fenómeno puede ser superado por la adición de porciones de excipientes solubles en agua, como lactosas.³⁴

La funcionalidad de la celulosa microcristalina depende de su forma física y de su contenido cristalino. De allí la variabilidad en características dependiendo del fabricante.

Otra forma de celulosa para compresión directa es la celulosa microfina, Elcema, que se encuentra en grado granular (G-250), la cual posee suficiente fluidez. Es compresible, autodesintegrante, antiadherente y puede formar compactos duros. Posee pobre potencial de dilución, perdiendo su compresibilidad rápidamente en presencia de fármacos no compresibles.

- Existen compuestos para CD, basados en azúcar y oligosacáridos, fosfato de calcio y lactosa y Lactosa mono hidratada y Celulosa pulverizada (CELLACTOSE MEGGLE)

³³ P. P. Sanghui, C. C. Cs, A. J. Shukla, Evaluation of Preflo modified starch as new direct compression excipients. I. Tableting characteristics, Pharm. Res. 10 (1993) 1597 – 1603.

³⁴ Domínguez R. Adriana, Cárdenas R. Hilda, “Disoluciones de Formulaciones Comerciales Nacionales 1” Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, abril – mayo, Vol. 26 No. 1. 1989, pp 19 – 28.

- Compuestos que han sido difundidos ampliamente, así como aglomerados homogéneos de dos o más excipientes, que no pueden producirse por una simple mezcla en seco en la fábrica de productos farmacéuticos.
- Dichos compuestos son útiles solamente cuando existe un efecto de valor agregado (un súper aditivo o un sinérgico) comparado con la mezcla física de sus componentes.
- La CELLACTOSE no muestra un sinérgico probado en la plasticidad deformable de la Celulosa y la fragilidad de la Lactosa.
- Durante su paso por la máquina de compresión, las partículas de CELLACTOSE se rompen produciendo nuevas superficies exentas de lubricante, con una alta capacidad ligante, debido a fuerzas intermoleculares o capilares.

Almidón

Es uno de los excipientes para tabletas más ampliamente usado. El Starch 1500 tiene amplia aceptación ya que posee buenas características de fluidez y compresibilidad. Consiste de granos de almidón parcialmente hidrolizados y aglomerados. Tiene alto contenido de humedad (12 a 13%), aunque no se ha reportado que tal humedad acelere la descomposición de fármacos sensibles a ella.

Aunque el Starch 1500 comprime bien, no forma compactos duros. Su potencial de dilución es mínimo y por ello se le utiliza más como desintegrante que como diluyente. Como tiene un comportamiento elástico, tiende a formar compactos no duros y los lubricantes como el estearato de magnesio tienden a ablandar las tabletas que contienen altas cantidades de Starch 1500, por ello se prefieren lubricantes como ácido esteárico o aceites vegetales hidrogenados.³⁵

³⁵ R. L. Carr, Evaluating flow properties of solids, Chem. Eng. 72. (1965) 163 – 168.

8. MODELOS DE CALIDAD DE EXCIPIENTES PARA CD

Pureza química

- Bajo contenido de humedad libre (pérdida al secado)
- Contenido total de agua dentro de límites cortos
- Productos secundarios, menos de 0.1%
- Poco contenido de metales pesados

Pureza microbiológica

- Recuento de colonias menos de 100/g.
- Hongos y levaduras menos de 10/g.
- E. Coli y bacterias patógenas ausentes 10/g.

Pureza física

- El factor de partículas esféricas medianas, es mayor de 0.8
- Baja humedad relativa
- Angulo de reposo menor de 35°

Características de funcionalidad para excipientes para CD

- Flujo libre con índice Carr menor del 25%
- Tamaño promedio de partículas será mayor de 100 micras, pero con menor porcentaje de finos.
- Curva recta de densidad de golpeo
- Tendencia a una fragmentación elevada
- Facilidad de compactación
- Higroscopicidad baja
- Buena estabilidad física y química
- Acepta fácilmente la cobertura seca
- Persistencia de la distribución de tamaño de partícula dentro de límites lote-a- lote
- Sin formación de grumos o terrones durante el almacenaje a granel
- Partículas de forma esférica
- Bajo contenido de polvo
- Alto grado de blancura
- Neutralidad química y fisiológica aún cuando se use como excipiente en altas dosis
- Gran capacidad de dilución
- Susceptibilidad lubricante baja
- Relación de transmisión de presión baja
- Buena humectabilidad, pero no es muy soluble en agua (%)³⁶

³⁶ A.T. Florence, "Material Used in Pharmaceutical Formulation", Society of Chemical Industry, vol. 6, pp 2 – 35.
Bolhuis GK, Lerk CF. Comparative evaluation of excipients for direct compression, I. II Pharm Weekbl 1973;
108: 469 – 481.

1. Compresibilidad
a) Sola b) Factor de dilución o capacidad c) Efecto de lubricantes, deslizantes, desintegrantes d) Efecto de reproceso
2. Fluidez
a) Sola b) En la formulación terminada c) Necesaria para deslizante
3. Tamaño y distribución de partícula
a) Efecto sobre la fluidez b) Efecto sobre la compresibilidad c) Efecto sobre el mezclado d) Problemas de polvo
4. Contenido y tipo de humedad
a) Agua de hidratación (lactosa, dextrosa, fosfato dicálcico) b) Humedad de enlace y libre c) Disponibilidad para degradación química d) Efecto sobre la compresibilidad e) Higroscopicidad
5. Densidad aparente
a) Relación de compresión = volumen de la tableta / densidad aparente del polvo b) Efecto del manejo y mezclado
6. Compatibilidad con el ingrediente activo
a) Humedad b) pH c) Efecto sobre la valoración
7. Solubilidad (en el tracto Gastro Intestinal)
a) Velocidad de disolución b) Efecto del pH
8. Estabilidad de tabletas terminadas
a) Color b) Volumen c) Dureza
9. Inerte fisiológicamente
a) Toxicidad b) Reducción de azúcar c) Efecto osmótico d) Sabor y sensación sobre la lengua (si es apropiado)
10. Costo y disponibilidad
11. Aceptabilidad Gubernamental
a) Estados Unidos y países extranjeros b) Expediente maestro c) Estatus GRAS d) Estándares Compéndiales (NF) e) Farmacopea Nacional

Tabla 3. Factores que influyen sobre la selección de diluentes para Compresión Directa.

9. PROBLEMAS COMUNES QUE SE PRESENTAN EN UN PROCESO DE TABLETEADO

Durante el proceso de manufactura de cualquier producto es muy común que se presenten diferentes tipos de problemas, para el caso de la elaboración de tabletas no es la excepción y estos son algunos de los problemas más comunes que se presentan.

- 1) **Variación de Peso**. Esta se debe a que el peso de las tabletas no se encuentra uniformemente distribuido, y una de las causas es una mala distribución del tamaño de partículas, o que el granulado no presenta buenas propiedades de flujo. Como posibles alternativas es la de manejar un tamaño de partícula promedio adecuado y también se puede utilizar más cantidad de deslizante o una mezcla de deslizantes.
- 2) **Fragilidad**. Una tableta frágil ofrece muy poca resistencia a la abrasión, y se debe a que las tabletas tienen una dureza muy pobre, la cohesión de la mezcla no es adecuada o definitivamente hay una alta concentración de lubricante. Para poder solucionar algunas de estas fallas están el aumentar la dureza en la máquina tableteadora, modificar la concentración de aglutinante, disminuir la concentración de lubricante.
- 3) **Pegado**. Se entiende como pegado en el término de fabricación de tabletas a la adhesión del polvo que se va a comprimir a los punzones y matrices de las máquinas tableteadoras; las posibles causas que ocasionan esta falla son un alto contenido de humedad en el granulado, que hay sustancias que tienen un bajo punto de fusión y también a que existe una alta cantidad de polvos finos. Como posibles soluciones tenemos que disminuir el contenido de humedad secando durante más tiempo el granulado, modificando los excipientes necesarios en la formulación y controlando mejor el tamaño de partícula.
- 4) **Moteado**. En términos farmacéuticos se denomina moteado a la aparición de pequeñas manchas coloreadas en las tabletas, y esto se debe en gran medida a que cuando existen principios activos con color no tienen una buena distribución en el mezclado final, también cuando hay migración de color durante el secado y a que posiblemente hay una interacción principio activo-excipiente o degradación del principio activo. Como posibles soluciones podemos mencionar un buen mezclado del principio activo con los excipientes, variación de los tiempos de secado, o una posible modificación del tipo de excipientes que se utilizan.
- 5) **Picado**. Este término hace referencia al desprendimiento de material de la superficie de la tableta. Esto se debe a la alta concentración de polvos finos, el empleo de punzones con algún tipo de logotipo muy rebuscado. Para solucionar este problema aumentar la cantidad de aglutinante, cambiar de alguna manera el tipo de punzones.

- 6) **Laminación.** Se denomina laminación a la apertura transversal y la separación de la tableta en dos o mas capas. También se debe a la baja concentración de agente aglutinante presente en la mezcla de polvo, a un bajo contenido de humedad y a una concentración alta de finos.

- 7) **Disolución.** Baja la prueba de Disolución cuando presenta valores bajos debido a una baja velocidad de disolución del principio activo se debe entre algunas de otras causas a: que la formulación contienen una baja concentración de desintegrante, a que la dureza de las tabletas se encuentran demasiado altas, exceso de contenido de lubricante del tipo graso.

PROBLEMAS Y SOLUCIONES SUGERIDAS
Proceso de Fabricación Compresión Directa

Concepto o problema	Definición / causa	Solución sugerida
Separación de Polvo	→ Poca densidad	<p>Separación de la mezcla</p> <p>Mezclado excesivo</p> <p>Puede también tener por causa unas diferencias significativas en la densidad de partículas del polvo, aunque se supone que éste no es un problema frecuente.</p> <p>Puede tener por causa diferencias de las densidades aparentes, pero no es un problema causal.</p>
Principio Activo con alto porcentaje	→ Una alta concentración de activo más de la mitad de peso de la masa total	<p>Normalmente se pueden elaborar mediante compresión directa de las preparaciones con un alto porcentaje de principio activo, salvo en el caso de que éste sea extremadamente elevado, cuando también existen otros problemas como inclusión de aire (polvos de baja densidad). Lógicamente el % del principio activo que puede comprimirse, dependen sus propiedades, es posible una compresión directa hasta 75 % del principio activo o incluso más.</p> <p>El aglutinante seco a emplear es Avicel. Si no se puede elaborar el comprimido con Avicel, normalmente es necesario proceder a una doble compresión.</p>

Tabla 4. Problemas, causas y solución que se presenta en la fabricación por Compresión Directa

PROBLEMAS Y SOLUCIONES SUGERIDAS
Proceso de Fabricación Compresión Directa

Concepto o problema	Definición / causa	Solución sugerida
Principio activo entre bajo e intermedio	→	<p>Emplear 10 -15 Avicel combinado con Fast Flow o lactosa atomizada</p> <p>Como alternativa, emplear con Avicel, Fosfato dicálcico o Emcpress como excipientes en lugar de lactosa.</p> <p>Con cantidades elevadas de Avicel, emplear menos Estearato de magnesio (ya que el Avicel es autolubricante).</p> <p>Cuando la composición contenga menos de 5.0 mgs del principio activo, mezclar o moler el principio activo con una parte del excipiente (p. ej. 10 %) y mezclar a continuación con los excipientes restantes.</p> <p>En el caso de dosis muy reducidas (p. ej. Menos del 1 %), disolver y añadir por pulverización los excipientes (p. ej. con agitadores o mezcladoras).</p>

Tabla 4a. Problemas, causas y solución que se presenta en la fabricación por Compresión Directa

PROBLEMAS Y SOLUCIONES SUGERIDAS
Proceso de Fabricación Vía Húmeda

Problema	Causa	Solución sugerida
Aglomeración, partículas.	Se origina con polvos finos cohesivos que forman bolitas y pobre distribución.	Tamizar con malla fina el contenido cohesivo y añadir al resto. Emplear un mezclador más eficaz con efecto cizallante.
		Mezclar el polvo cohesivo con una parte del excipiente (5 -10%) en un agitador adecuado, añadir el resto y mezclar normalmente.
Mezcla no uniforme	Carga incorrecta de la Mezcladora.	Introducir en el mezclador solamente la carga recomendada. Aumentar el tiempo de mezclado.
	Mezcladora de capacidad insuficiente.	Empleo de otro mezclador.
	Amplia granulometría.	Seleccionar componentes con tamaño de partícula más uniforme.
	Mezclado excesivo.	Reducir el tiempo de mezclado. Determinar condiciones óptimas de mezclado.
	Dosis insuficiente de los principios activos.	Emplear un mezclador con efecto de cizallamiento.

Tabla 5. Problemas, causas y solución que se presenta en la fabricación por Vía Húmeda

PROBLEMAS Y SOLUCIONES SUGERIDAS
Proceso de Fabricación Vía Húmeda

Problema	Causa	Solución sugerida
Partículas de pobre disociación	Granulación.	Es necesario la desintegración de los gránulos, incluir excipientes para este objetivo.
		Muchos excipientes (inclusive Avicel) pierden en parte su facultad de desintegración al formarse la pasta húmeda. En ocasiones es ventajoso añadir Avicel y/o almidón adicional y otro desintegrante como adición posterior al granulado para lograr la desintegración necesaria
Exceso de partículas finas	Humedad en la granulación	<ul style="list-style-type: none"> Aumentar tiempo de secado Determinar el contenido óptimo en humedad Mezclar la granulación con frecuencia durante el secado (secaderos de bandeja)
	Tamiz de malla demasiado fina	<ul style="list-style-type: none"> Emplear tamiz de malla de rotor
	Hueco entre rotor y tamiz insuficiente	<ul style="list-style-type: none"> Ajustar el hueco del rotor
	Sobrecarga del granulador	<ul style="list-style-type: none"> Alimentar gradualmente el granulador
	Gránulos débiles	<ul style="list-style-type: none"> Aumentar el fluido de granulación Aumentar el tiempo de amasado Aumentar el contenido en aglutinante Emplear aglutinante de mayor efecto.

Tabla 5a. Problemas, causas y solución que se presenta en la fabricación por Vía Húmeda

PROBLEMAS Y SOLUCIONES SUGERIDAS
Proceso de Fabricación Vía Húmeda

Problema	Causa	Solución sugerida
Variación de peso rebasando límites.	Fluidez del polvo deficiente o irregular desbordamiento.	{ Corregir los problemas con la fluidez del polvo Fluidez deficiente Desborde
	Gamma del tamaño de la partícula	{ Reducir gama de partícula estrecha, evitar el exceso de finos.
	Tamaño de partícula inadecuada para diámetro de la matriz	{ Ajustar la distribución granulométrica a óptima recomendada para el diámetro.
	Los punzones no corresponden a especificaciones.	{ Examinar dimensiones de punzones
	Segregación de partículas especialmente al aumentar la velocidad.	{ Reducir velocidad de tableteado.
	Margen inferior del punzón	{ Limpiar los huecos, mejorar la aspiración del polvo. Comprobar si el hueco inferior del punzón es excesivo. Eliminar partículas finas menores de tamiz malla 200.

Tabla 5b. Problemas, causas y solución que se presenta en la fabricación por Vía Húmeda

PROBLEMAS Y SOLUCIONES SUGERIDAS
Proceso de Fabricación Vía Húmeda

Problema	Causa	Solución sugerida
Secado	Un secado excesivo puede dar lugar a descargas estáticas, endurecimiento superficial, por migración del medicamento, color por exoliación-recubrimiento y agrietado.	<p>Es importante establecer especificaciones de humedad de las materias primas, tanto de principios activos como excipientes.</p> <p>Existen muchos progresos en métodos y equipos de secado. Los secadores de lecho fluido. Mezcladoras / secadoras PK y otras ofrecen gran ventaja en comparación con las estufas de secado tradicionales.</p> <p>Lo ideal es aplicar temperaturas más bajas en secaderos de bandejas; o emplear secaderos de lecho fluido o instantáneo.</p> <p>Añadir Avicel, el efecto de transmisión de humedad fomenta la evaporación de agua y abrevia el secado.</p>
Secado no uniforme en las bandejas	Circulación deficiente de aire	Corregir circulación de aire
	Sobrecarga de secadero	<p>Reducir el número de bandejas</p> <p>Reducir la carga de las bandejas</p>

Tabla 5c. Problemas, causas y solución que se presenta en la fabricación por Vía Húmeda

PROBLEMAS Y SOLUCIONES SUGERIDAS
Proceso de Fabricación Vía Húmeda / Compresión Directa

Problema	Definición / Causa	Solución sugerida
Partículas gruesas	Puede causar moteado en compresión directa, el tamaño no es homogéneo.	Estudiar buena distribución granulométrica para una fluidez óptima, distribución del color y aglutinación.
	Contribuye a la segregación.	Sucede cuando hay diferencias de densidades de partículas, pero no es muy frecuente.
Partículas ligeras	Tamaño partícula	Densidad de partículas de polvo
Partículas pequeñas	Tamaño partícula	Finos
Picado	Mayormente consecuencia de formación de película sobre punzones y adhesión	Formación de película y pegajosidad sobre los punzones.
Densidad del polvo de las partículas	Se define como densidad de las partículas individuales del polvo.	La densidad de las partículas tiene un efecto más acentuado sobre la separación del polvo y la segregación, que la variación de la densidad aparente.

Tabla 6. Problemas, causas y solución que se presenta en la fabricación por Vía Húmeda y por Compresión Directa

PROBLEMAS Y SOLUCIONES SUGERIDAS
Proceso de Fabricación Vía Húmeda / Compresión Directa

Problema	Definición / Causa	Solución sugerida
Agarrotamiento del punzón	Acabado deficiente o desgaste de punzones y matrices. Lubricación inadecuada.	<ul style="list-style-type: none"> { Pulir, recubrir de nuevo o reemplazar. { Aumentar o cambiar lubricantes. { Emplear lubricantes de partículas microfinas; tamizarlos dentro de la mezcla. Aumentar el tiempo de mezclado del lubricante.
	Demasiadas partículas finas o gruesas en la mezcla.	<ul style="list-style-type: none"> { Estudiar una mejor gama de tamaños de partícula. Emplear matrices cónicas.
	Granulación húmeda secado en un grado insuficiente.	<ul style="list-style-type: none"> { Secar la granulación a límites satisfactorios de humedad.
	Ingredientes higroscópicos.	<ul style="list-style-type: none"> { Trabajar en condiciones de baja humedad. { Emplear secuestrantes de humedad como: silicato cálcico, Syloid.
	Componentes adhesivos.	<ul style="list-style-type: none"> { Aumentar cantidad de lubricante. { Añadir 0.5 % de Cab-o-sil, Syloid o S-10% de Avicel pH- 101.

Tabla 6a. Problemas, causas y solución que se presenta en la fabricación por Vía Húmeda y por Compresión Directa

PROBLEMAS Y SOLUCIONES SUGERIDAS
Proceso de Fabricación Vía Húmeda / Compresión Directa

Problema	Definición / Causa	Solución sugerida
Formación de película en los punzones.	Lubricación deficiente.	<ul style="list-style-type: none"> { Cambiar o aumentar la cantidad de lubricante, mezclar mejor o emplear lubricantes microfinos.
	Elevada humedad.	<ul style="list-style-type: none"> { Controlar la humedad en las instalaciones de producción de comprimidos. El Avicel MCC (microcristalino) actúa como agente abrillantador no abrasivo y también en cierto grado como secuestrante. { Añadir un secuestrante de humedad, si fuera necesario.
	Granulación húmeda secada insuficientemente.	<ul style="list-style-type: none"> { Granulación en seco y determinar los límites de humedad. Añadir Avicel para acelerar secado.
	Componentes higroscópicos.	<ul style="list-style-type: none"> { Trabajar en condiciones de baja humedad. { Emplear absorbente de humedad, p. ej. Silicato cálcico, Syloid.

Tabla 6b. Problemas, causas y solución que se presenta en la fabricación por Vía Húmeda y por Compresión Directa

PROBLEMAS Y SOLUCIONES SUGERIDAS
Proceso de Fabricación Vía Húmeda / Compresión Directa

Problema	Definición / Causa	Solución sugerida
Formación de película pegajosa en los punzones.	Adhesión de polvo a las caras de los punzones	{ Pulir las caras de los punzones
	Concavidad de los punzones es excesiva	{ Reducir la concavidad de los punzones o emplear punzones de cara plana
	Cantos de punzones con rebabas	{ Desbastar o reemplazar
	Lubricación inadecuada	{ Aumentar o cambiar lubricante. Emplear lubricantes de partículas microfinas; tamizar dentro la mezcla. Aumentar el tiempo de mezclado del lubricante. El Avicel mejora la situación al ser autolubricante. Con un aumento del contenido en MCC se puede reducir el lubricante. El Avicel es también más resistente a los efectos nocivos de lubricantes que los restantes excipientes.
Abrasión de punzones y matrices	{ Componentes abrasivos.	{ Excluir o reducir el tamaño de partícula fina Aumentar el contingente de lubricante. Mezclar el componente abrasivo por separado con el lubricante ejemplo: Alumina

Tabla 6c. Problemas, causas y solución que se presenta en la fabricación por Vía Húmeda y por Compresión Directa

10. EFECTO DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA DE ACTIVO SOBRE LA UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE FORMAS DE DOSIFICACIÓN SÓLIDAS DE BAJAS DOSIS.

Para formas de dosificación sólidas, las partículas del activo que se generan a partir del método convencional de molienda pueden encontrarse muy esparcidas como para representar una porción significativa de la dosis. Este número grande de partículas puede estar presente en una mezcla en un número bajo para ser encontrado en el análisis de uniformidad de dosis.

Cuando una o más de estas partículas se encuentra en una dosis única, la potencia que se observa se puede encontrar fuera de los límites. Este problema puede tener solución mediante un mezclado, y las grandes partículas de activo se reducen en tamaño ya que intentan incorporarse a toda la mezcla para poderse homogenizar.

El efecto del tamaño de partícula en la uniformidad de contenido se ha tratado en la literatura en repetidas ocasiones, sin embargo, se requiere de una comprensión más sofisticada de la información estadística.

Las mejoras en los materiales para comprimidos, están directamente relacionadas a sus características físico-químicas y propiedades funcionales. Esto incluye su naturaleza química y reactividades, solubilidad, contenido de humedad, higroscopicidad y atributos estructurales (como por ejemplo proporción de material amorfo / cristalino), estructuras de partícula, tamaño y forma, así como estabilidad y capacidades aglutinantes, incluyendo propiedades de flujo y compresibilidad de agentes activos y excipientes. Estas propiedades tienen que ser optimizadas con el objeto de mejorar la calidad de los comprimidos producidos. El proceso de compresión involucra dos tecnologías fundamentales; el mezclado y tratamiento previo de materiales (por ejemplo: granulación húmeda), y la compresión directa.

En la actualidad, ambas técnicas son igualmente importantes dependen básicamente del tipo de agentes terapéuticos usados y de las características funcionales y los parámetros de partícula pueden ser modificados y adaptados con respecto a la calidad de los comprimidos (aparición, estabilidad, friabilidad, resistencia a la presión, solubilidad y desintegración), así como la biodisponibilidad de los agentes terapéuticos.

Considerando los diferentes parámetros y técnicas de compresión, los sistemas de excipientes integrados ofrecen nuevas posibilidades de optimización. Se han empleado diferentes materiales para producir comprimidos, desde minerales, hasta polímeros orgánicos y carbohidratos. Estos muestran diferentes aptitudes y actividades, debido a su estructura química y a las fuerzas y energías relacionadas con las propiedades ligantes. Entre ellos el fosfato dicálcico, la lactosa y la

celulosa, muy ampliamente empleados como vehículos. También se emplea la dextrosa, el almidón modificado, el sorbitol y el manitol.

Pre-tratamientos, tales como granulación o la cristalización, pueden ser empleados para producir formas especiales de partículas que permiten la compresión directa.

Las combinaciones de excipientes, como por ejemplo lactosa y celulosa, ofrecen mejores características en parámetros tales como estabilidad y desintegración. En la mayoría de los casos las mezclas se preparan mediante mezclado y granulación, pero con desarrollos recientes en la tecnología farmacéutica se presentan nuevos métodos de producción, tales como la compresión o extrusión de materiales, seguidos de una molienda y cribado con el objeto de alcanzar la distribución de tamaño de partícula necesaria. En un caso, la lactosa y la celulosa se combinan mediante un co-procesamiento y aglomeración. Este material proporciona ventajas notables en la obtención de comprimidos, comparado con excipientes preparados por mezclado, con respecto a la compresibilidad, estabilidad, friabilidad y resistencia a la compresión, incluyendo las ventajas funcionales de ambos excipientes.

10.1. Características de los Granulados

Independientemente del método utilizado para fabricar el granulado, este tiene que reunir ciertas características que le confieran buena fluidez y compresibilidad. Así tenemos que un buen granulado para tabletas tiene que tener las siguientes características:

1. Contener partículas de una forma esférica. Las formas esféricas minimizan la fricción de partículas y se encuentran libres de cargas estáticas.³⁷
2. Tiene que presentar un rango de tamaño de partículas que presente una curva de distribución normal, con un pequeño porcentaje de polvo y partículas finas. Estos dos factores pueden ocasionar defectos en la estructura de la tableta. Las especificaciones para el granulado incluye una distribución del tamaño de partículas basado para un buen éxito en la compresión.³⁸
3. Tener una distribución uniforme de todos los ingredientes de la formulación.
4. Poseer componentes compresibles que le confieran características físicas de dureza y forma a las tabletas. Este tipo de componentes pueden ser ingredientes activos, o que se puedan adicionar.

³⁷ R. L. Carr, Evaluating flow properties of solids, Chem. Eng. 72. (1965) 163 – 168.

³⁸ W. E. Jetzer, Measurement of hardness and strength of tablets and their relation to compaction performance of powders, J. Pharm. Pharmacol. 38. (1986) 254 – 258.

11. ADITIVOS Y COMPONENTES

Las tabletas generalmente incluyen la adición de varios materiales además del principio activo. Estos excipientes tienen diferentes funciones. Todos estos le confieren cuerpo o volumen a las tabletas pero cada uno le confiere diferentes funciones en la formulación.

Los términos agentes diluentes o de cuerpo se aplican a los agentes que van en mayor proporción de la tableta. Sustancias que unen los polvos se les denominan cohesivos. Estos son los adhesivos en la formulación. Los materiales que ayudan a romper y liberar para disolver el medicamento son los denominados desintegrantes.

También es necesario que contengan lubricantes para evitar fricción y que estén presentes en la formulación en suficiente cantidad. En algunas ocasiones la compresión de las tabletas ocasiona en estas un desfloramiento y es necesaria la adición de anti-adhesivos para prevenir esto. Algunos otros ingredientes se adicionan aunque no son necesarios: colorantes, aromas, adsorbentes y buffers.

11.1 Agentes Desintegrantes

*Metilcelulosa*³⁹

Nombres farmacopeicos

Farmacopea Británica:	Metilcelulosa
Farmacopea Japonesa:	Metilcelulosa
Farmacopea Europea:	Metilcelulosum
USP:	Metilcelulosa

Sinónimos:

Benecel, Celacol, Culminal MC, E461, Metocel, Metolose.

Nombre Químico y Número de Registro CAS

Celulosa Metil Eter

³⁹ Kibbe H. Arthur. "Handbook Of Pharmaceutical Excipients". 3ª Ed. American Pharmaceutical Association, Washington, D.C.

Fórmula Empírica y Peso Molecular

La Metil celulosa es una cadena larga de celulosa en la que aproximadamente del 27-32% de grupos hidroxilo se encuentran en la forma de metil eter. Los variados grados de metilcelulosa tienen diferentes grados de polimerización en un rango de 50-1000 con un peso molecular promedio en un rango de 10 000 – 220 000 Dalton. El grado de sustitución de la metilcelulosa se define como el número promedio de grupos metoxilo (CH₃O) que se encuentran colocados en cada unidad del grupo anhidroglucosa que se encuentran a lo largo de la cadena. El grado de sustitución puede llegar a afectar las propiedades físicas de la metilcelulosa, como por ejemplo la solubilidad.

Fórmula Estructura

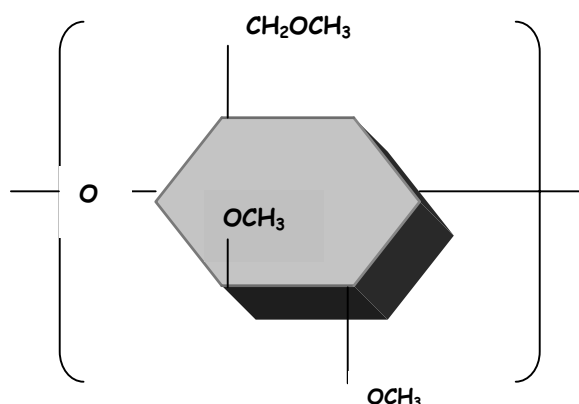


Fig. 3. Mostrando una de las unidades estructurales de la celulosa.

Categoría Funcional

Se emplea como agente emulsificante, agente suspensor, agente desintegrante en tabletas y cápsulas; para adhesivo en tabletas; como agente que incrementa la viscosidad.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas o Tecnológicas

La Metilcelulosa se utiliza como espesante en formulaciones farmacéuticas orales y tópicas.

En formulaciones de tabletas, en grandes cantidades ya sea en baja o mediana viscosidad, se utiliza como agentes adhesivos, en estos casos la metilcelulosa de alta viscosidad, se emplea en las formulaciones de tabletas como agente desintegrante. También la aplicación que tiene la metilcelulosa es que se puede adicionar a formulaciones de tabletas para producir productos con liberación retardada.⁴⁰

⁴⁰ Kibbe H. Arthur. "Handbook Of Pharmaceutical Excipients". 3ª Ed. American Pharmaceutical Association, Washington, D.C.

La metilcelulosa de baja viscosidad se emplea para emulsionar aceites tales como olivo, cacahuete y mineral; se emplea en preparaciones para aplicaciones de productos tópicos tal como cremas y geles. La metilcelulosa se presenta como gránulos inodoros de color blanco a blanco amarillento, o como polvo.

Dentro de sus propiedades que presenta, son:

pH:	de 5.5 – 8.0 en una suspensión acuosa al 1% m/v.
Ángulo de reposo:	40 -50°
Temperatura de autoignición:	≈ 360°C
Grados de sustitución:	1.64 – 1.92
Densidad (masa):	0.276 g/cm ³
Temperatura de fusión:	a un rango de temperatura de 190 – 200°C se convierte en un polvo café, el cual cambia a 225 – 230 °C.
Índice de refracción en solución:	1.336 (solución acuosa al 2%)
Solubilidad:	Prácticamente insoluble en acetona, metanol, cloroformo, etanol, éter, soluciones saturadas de sal, tolueno y agua caliente. Soluble en ácido acético glacial y mezcla de volúmenes iguales de etanol y cloroformo.

En agua fría, la metilcelulosa se agita y dispersa cuidadosamente para formar una dispersión coloidal, opalescente y viscosa.

Las soluciones de metil - celulosa son estables a álcalis y ácidos diluidos a pH de 3 – 11, a temperatura ambiente.

11.2. Lubricantes, Deslizantes y Anti – Adherentes

Tres son los problemas más frecuentes asociados con la manufactura de las tabletas, que son el flujo del granulado, la adhesión del material a los punzones de las tableteadoras y la liberación de la forma completa de la tableta del molde. Sustancias que disminuyen este tipo de dificultades se conocen como lubricantes y actualmente tienen tres tipos de funciones.⁴¹

1. **Los Lubricantes.** Son los agentes que actúan en la superficie en relativo movimiento para prevenir la fricción.⁴² Se necesita pues evitar la fricción

⁴¹ Bolhuis GK, Lerk CF, Broersma P. Mixing action and evaluation of tablet lubricants in direct compression. Drug Dev Ind Pharm 1980; 6: 573 – 589.

Levy G, Guntow RH. Effect of certain formulation factors on dissolution rate of the active ingredient III: tablet lubricants. J Pharm Sci 1963; 52: 1139 – 1144.

⁴² L. Lucisano, J. Breech, L. Angel, R. Franz, Evaluation of an alternate source of hydroxypropylmethylcellulose for use in matrix tablet, Pharm. Tech. 13 (1989). Pp 88 – 98.

entre la pared de la cavidad del molde y la tableta durante el ciclo de eyección, la ausencia de lubricante en esta etapa de proceso se evidencia por una severa fuerza para comprimir el polvo y por la dificultad para liberar la tableta fuera de la cavidad. Es muy particular el ruido que se produce en la máquina. Los lubricantes ayudan al granulado a formar unas paredes compactas que facilitan la eyección de las tabletas.⁴³

2. **Deslizantes.** Estos materiales le dan a un granulado buenas características de flujo. Por reducción de la fricción interparticular y la eliminación de problemas asociados con el flujo de materiales que han recibido un tratamiento, como por ejemplo con los ligantes, en las proporciones adecuadas, mantienen un flujo muy uniforme en todo el tiempo.
3. **Anti-adherentes.** La función de estos materiales es prevenir que el granulado se adhiera a la superficie de los punzones y de las paredes de la cavidad moldeadora de tabletas. Muchos materiales lubricantes poseen más de una de las atribuciones descritas arriba. Algunas pueden poseer propiedades lubricantes y ligantes. Sin embargo, otros tipos de materiales son pobres ligantes, y esto retarda el flujo de ciertos sólidos.

Los materiales generalmente empleados son estearatos metálicos (de calcio, magnesio, o potasio). Por lo general se emplean en concentraciones menores del 1 %, este tipo de materiales son excelentes lubricantes pero tienen muy pobres propiedades antiadherentes o ligantes.

Derivados del almidón. Especialmente modificados están clasificados en la categoría de solubles en agua fría. Este tipo de almidones se disuelven muy bien en agua fría y se emplea como desintegrante en tabletas en una concentración de aproximadamente en 5 %.⁴⁴

Gomas. Tanto de origen animal como gomas sintéticas se emplean como desintegrantes ya que es muy conocida su capacidad para disolverse muy bien en agua. Sin embargo este tipo de materiales tiene una desventaja, ya que tiende a convertirse en un adhesivo. Cuidadosos experimentos se han efectuado para determinar la concentración adecuada para utilizarse como desintegrantes. Una excesiva cantidad de goma en la formulación de una tableta desfavorece su capacidad de desintegrante. Algunos ejemplos de este tipo de gomas son la Baraya, guar, tragacanto y agar. El rango de concentración adecuado es de 1 al 10% en peso de la tableta.⁴⁵

Bolhuis GK, Lerk CF, Broersma P. Mixing action and evaluation of tablet lubricants in direct compression. *Drug Dev Ind Pharm* 1980; 6: 573 – 589.

⁴³ Levy G, Gumtow RH. Effect of certain formulation factors on dissolution rate of the active ingredient III: tablet lubricants. *J Pharm Sci* 1963; 52: 1139 – 1144.

Bolhuis GK, Lerk CF, Broersma P. Mixing action and evaluation of tablet lubricants in direct compression. *Drug Dev Ind Pharm* 1980; 6: 573 – 589.

⁴⁴ V, Kumar, G. Banker, Chemically – modified cellulosic polymers, *Drug Dev Ind. Pharm.* 19 (1993) 1 – 31.

⁴⁵ Kibbe H. Arthur. “Handbook Of Pharmaceutical Excipients”. 3^a Ed. American Pharmaceutical Association, Washington. D.C.

Celulosa Microcristalina. (Avicel) Esta sustancia ha demostrado ser un excelente desintegrante en muchas formulaciones, pero solamente cuando se encuentra en concentraciones de 25% o más. Este material se ha empleado ampliamente como vehículo para manufactura de tabletas por compresión directa. Sin embargo el alto costo de excipiente hace que su uso sea muy limitado.

Alginatos. El Ácido Algínico y el Alginato de Sodio son empleados popularmente como desintegrantes de tabletas. Sobre todo el Ácido Algínico es un excelente desintegrante. Recientes publicaciones indican que cuando el ácido algínico se adiciona al granulado antes de la compresión, tiene el poder desintegrante semejante al almidón de maíz en muchas formulaciones y muy superior en otras. Los alginatos se emplean en concentraciones de 5 y hasta el 10%.

Mezclas Efervescentes. Este tipo de mezclas son empleadas en algunas formulaciones, cuando estas presentan mucha resistencia a los desintegrantes más comúnmente utilizados o cuando se requiere de una rápida desintegración, uno de los desintegrantes es muy soluble. En tal caso, la combinación efervescente produce un efecto rápido de desintegración debido a la acción del gas que se produce en la reacción. El producto de esta reacción es una sal soluble.

Enzimas. Las enzimas han resultado ser unos excelentes desintegrantes cuando se emplean en métodos de manufactura por vía húmeda. Recientemente se han encontrado que en bajas concentraciones de enzimas actúan como buenos desintegrantes previo a la compresión. Las celulasas se emplean generalmente y donde encontramos a los derivados de celulosa como enlazantes, amilasas para aglutinantes de almidón; hemilcelulasas para gomas; proteasas para gelatinas; invertasas para sacarosa; y correaginasas para los alginatos. En todos los casos el tiempo de desintegración de las tabletas se reduce considerablemente en comparación a los desintegrantes normales.

11.3. Método para la Adición de Desintegrantes

Hay una marcada opinión de acuerdo a la forma de agregar el agente desintegrante a la formulación de las tabletas. Algunas de las formulaciones adicionan la totalidad de agente desintegrante al granulado justo antes de la compresión. Otros por lo contrario adicionan completamente el desintegrante al total de la masa de polvos.

Existe otra opción muy utilizada en la manufactura de las tabletas, consiste en dividir la cantidad total del agente desintegrante, en una porción (generalmente la mitad), se adiciona a los polvos antes de granular por vía húmeda y finalmente la otra porción se adiciona justo antes de la compresión.⁴⁶

⁴⁶ LACHMAN, León; KANIG, Joseph L.; Liberman, Hebert. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Third Edition. Lea and Febige. 1986. Philadelphia. Chapter 8 y 15.

12. DISOLUCIÓN

La prueba de Disolución se establece como prueba de control necesaria para tabletas de 13 principios activos en el año de 1979 en la USP XVIII, de aquella fecha a la actualidad se han realizando muy variados estudios que han demostrado que hay diferencias en la velocidad de disolución de un fármaco para diferentes productos que están disponibles al público.

Es en la actualidad un requisito indispensable para poder demostrar que un producto es similar al innovador, presentar las pruebas de perfiles de disolución de la formulación que se quiere someter a una prueba de Bioequivalencia, para demostrar que un producto comercial se comporta de manera semejante al innovador.

Se ha reportado que para que una sustancia primeramente se absorba, tiene que primero pasar a solución, y que el tiempo que tarda en disolverse a veces resulta ser un factor importante en la absorción.⁴⁷

La velocidad de disolución esta determinada por una ecuación que enunciaron dos investigadores Noyes y Whitney los cuales llegaron a la siguiente expresión:

$$dm / dt = KS (Cs - C)$$

en donde :

dm / dt = velocidad de disolución de sólido en el liquido

K = constante de velocidad de disolución.

Cs = solubilidad del sólido en el medio de disolución.

C = concentración del fármaco en el tiempo t.

S = superficie expuesta del sólido.

Definición de Disolución.

Se entiende por disolución a la desintegración de la estructura cristalina debido a la acción de un disolvente que se encuentra rodeando al sólido.⁴⁸

⁴⁷ Cárcamo E., "Cinética de disolución de Medicamentos", Secretaría General de la OEA, Washintong D:C., 1988.

⁴⁸ Hanson A. William, "Handbook of Dissolution Testing", aster Publishing, 2 nd edition, 1991, pp 1 – 52 , 69 – 121.

12.1. Clasificación de los Estudios de Disolución

Hay tres tipos de estudios de disolución los cuales se mencionan a continuación:

Los estudios que están enfocados al Control de Calidad, en los cuales se verifica la reproducibilidad de un proceso de fabricación lote tras lote.

Los estudios de disolución intrínseca, estos se determinan en las etapas iniciales cuando se está estudiando un activo para poder evaluar problemas de biodisponibilidad.

Estudios que están encaminados a predecir los problemas de biodisponibilidad de un producto.

12.2. Factores que Afectan la Prueba de Disolución

De los factores que están involucrados como aquellos que pueden ocasionar problemas en la prueba de disolución y la biodisponibilidad de formas farmacéuticas sólidas, se pueden agrupar en 3 clases:

- ◆ Factores del Tipo Tecnológicos
- ◆ Factores del Proceso de Disolución
- ◆ Factores de Almacenaje

Se debe de tener en consideración que la magnitud de cada uno de los factores anteriores se debe de determinar para cada producto en particular, podemos hacer una generalización, que puede ser útil como una guía, sobre todo en el caso de productos que se están desarrollando.⁴⁹

A) Factores del Tipo Tecnológicos: En este tipo de factores se toman en consideración todas aquellas variables del proceso de formulación y del proceso que pueden afectar la velocidad de disolución del fármaco, tales variables se pueden subdividir en:

1. Factores del Fármaco: En los que podemos considerar Polimorfismo, Cristalinidad, Naturaleza Química del la sal, Porosidad, Tamaño de Partícula y Solubilidad.

⁴⁹ Domínguez R. Adriana, Cárdenas R. Hilda, "Disoluciones de Formulaciones Comerciales Nacionales 1" Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, abril – mayo, Vol. 26 No. 1. 1989, pp 19 – 28.

2. Factores de la Formulación: En las formulaciones se adicionan varios agentes que cumplen determinadas funciones y que en un momento dado pueden ayudar a favorecer o desfavorecer la velocidad de disolución de los principios activos.⁵⁰

- Los desintegrantes tienen por función el formar partículas mucho más pequeñas que las iniciales por lo que va a permitir que las superficies del principio activo se encuentren más expuestas al medio de disolución y traiga consigo una mayor velocidad de disolución.

- Los diluentes también ejercen un efecto a favor de la disolución de un principio activo, ya que los diluentes que tienen características hidrofílicas hacen un medio que favorece la humectación y hace que si el activo presenta algunas características de hidrofobicidad se favorezca la velocidad de disolución; caso contrario cuando un diluyente posee características hidrofóbicas pues no ayuda a favorecer la velocidad de disolución.

- Los lubricantes son excipientes que se utilizan para disminuir la fricción entre las partículas y también ayudar a que el polvo fluya más libremente en el proceso de tableteado, este tipo de excipientes forman una capa que cubre las partículas, debido a que los excipientes del tipo hidrófobo son los más eficientes, estos en demasiada cantidad impiden que el medio de disolución penetre a las superficies de las tabletas y por lo tanto haya una disminución de la velocidad de disolución.⁵¹

3. Factores del Proceso: De los factores que llegan a afectar el proceso están, la fuerza de compresión, los tiempos de mezclado, el % de humedad y también el tamaño de granulado.

B) Factores del Proceso de Disolución: De los factores correspondientes al proceso de disolución tenemos el equipo de Disolución que se emplee, las condiciones de la prueba y la composición del medio de disolución.

- 1) Equipo de Disolución. La Farmacopea 26 de los Estados Unidos (USP) menciona varios equipos de disolución los cuales tienen diferentes usos según correspondan, y la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos menciona dos, que para nuestros fines de cuantificación de laboratorio se utilizan los métodos 1 o método 2 según especifique cada monografía del activo, el método de canastillas se emplea por lo regular para cuantificar la cantidad de activo disuelto conforme transcurre el tiempo en formas de liberación prolongada.
- 2) Calibración del Equipo Disolutor. Los equipos de disolución deben de estar calibrados tanto en su funcionamiento mecánico así como también mediante una calibración con tabletas estándares de Prednisona y de Ácido Salicílico que se denomina Calibración Química, que además de que son requisito indispensable presentar los resultados de las calibraciones ante autoridades sanitarias cuando

⁵⁰ Domínguez R. Adriana, Cárdenas R. Hilda, "Disoluciones de Formulaciones Comerciales Nacionales 1" Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, abril – mayo, Vol. 26 No. 1. 1989, pp 19 – 28.

⁵¹ Akuga, Julide and Gursoy Ayla., Drug development and Industrial Pharmacy., Studies of Furosemide Tablets Influence of wet – mixing, binder volume and bath variation on Dissolution rate, 14, (14) 2541 – 2552, (1987).

éstas lo requieran, el periodo de tiempo que se establece para realizar las calibraciones generalmente lo establece internamente cada laboratorio en su sección de Control de Calidad.

- 3) Variables del Medio de Disolución. Se puede considerar que el medio de disolución es uno de los factores más importantes del proceso de disolución, ya que éste se encuentra en contacto con la forma farmacéutica y va a proporcionar el medio por el cual se va a enlazar las moléculas del principio activo a todo el medio para poder disolverse.

Generalmente cada activo que se encuentra en las farmacopeas indica que medio de disolución se va a utilizar para realizar la prueba de disolución; en caso de no contar con el medio de disolución que se va a emplear, generalmente se elige al agua, pero también se pueden utilizar medios de disolución ácidos, neutros o básicos dependiendo a las características de solubilidad de cada principio activo.⁵²

Para la elección del volumen de disolución los métodos de la USP manejan desde 500 mL y este volumen se toma en base a debe de haber un volumen tal que permita mantener las condiciones de drenaje en la prueba de 5 a 10 veces el volumen requerido para la saturación del activo que se tenga.⁵³

Cuando se presenten problemas de cuantificación por diluciones generalmente se emplea el volumen de 500 mL. La viscosidad del medio de disolución también es un factor importante que se debe de tomar en consideración, un medio muy viscoso dificulta la difusión y por lo tanto aumenta el tiempo de disolución.

La temperatura también es otro factor importante que se tiene que cuidar ya que una temperatura mayor favorece la velocidad de disolución y viceversa, con lo que en un momento dado al no tener un buen control de la temperatura este factor puede ocasionar que no se tenga reproducibilidad en los datos.⁵⁴

12.3. Validación

La validación se define como la evidencia documentada que proporciona un alto grado de aseguramiento que un proceso específico o equipo, producirá de manera consistente un producto de cierta calidad determinada; también puede definirse como la evidencia documentada que muestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.

⁵² Norma Oficial Mexicana. NOM-073-SSA1-1993. Estabilidad de Medicamentos. Publicada en el Diario Oficial de la Federación, de marzo de 1996.

⁵³ Akuga, Julide and Gursoy Ayla., Drug development and Industrial Pharmacy., Studies of Furosemide Tablets Influence of wet-mixing, binder volume and bath variation on Dissolution rate, 14, (14) 2541 – 2552, (1987).

⁵⁴ Domínguez R. Adriana, Cárdenas R. Hilda, “Disoluciones de Formulaciones Comerciales Nacionales 1” Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, abril – mayo, Vol. 26 No. 1. 1989, pp 19 – 28.

En la Industria Farmacéutica es necesario validar procesos, calificación de maquinarias y métodos ya que la calidad, seguridad y la efectividad debe de ser diseñada y construida en el producto. En la actualidad la calidad no puede ser inspeccionada o probada hasta el Producto Terminado, ya que cada paso del proceso debe de ser controlado para maximizar la probabilidad de que el producto cumpla con todas las especificaciones y diseño de calidad.

La validación no debe de verse como un trabajo extra o como una área ajena a un proceso de fabricación sino tomarse como una buena práctica de negocio ya que ofrece muchas ventajas competitivas como:

- Demostración de confiabilidad y control a los clientes.
- Tiempos de ciclo constantes.
- Reducción de rechazos.
- Reducción de pruebas en proceso.
- Reducción de pruebas en producto final.
- Menor número de quejas.
- Investigación de fallas de proceso más rápidas.
- Transferencia de tecnología más rápida.
- Mantenimiento de equipo más sencillo.
- Mayor conocimiento del personal sobre el proceso.
- Como cumplimiento regulatorio.
- Aumento de seguridad del producto.

También es necesario que en los laboratorios destinados a la producción de medicamentos exista un programa de validación para los procesos de producción, y sus protocolos, considerando los siguientes puntos:

- Objetivo
- Alcance
- Materias Primas
- Especificaciones de Producto
- Personal
- Descripción del proceso
- Áreas de Producción
- Equipo
- Sistemas Generales de Servicios.

Se tiene que contar también con la calificación de Equipos de Producción, Equipos de Acondicionamiento y sistemas críticos con protocolos específicos y evidencia documentada, dichos protocolos deben de considerar:

- Diseño
- Construcción
- Capacidad

En la Calificación se tiene que incluir la Calificación de Instalación, Calificación de Operación y la Calificación de Desempeño.

El laboratorio farmacéutico tiene que tener la documentación de la validación de procesos ordenada, disponible y completa, además de que el laboratorio debe de contar con políticas de revalidación de procesos.

El laboratorio debe de contar con un sistema de control de cambios que considere:

- Autorización previa de los cambios
- Evaluación del impacto del cambio sobre la reproducibilidad del proceso, método o sistema.
- Evaluación del impacto del cambio sobre la calidad del producto.

Así mismo, debe de existir un programa de validación de las operaciones de limpieza.

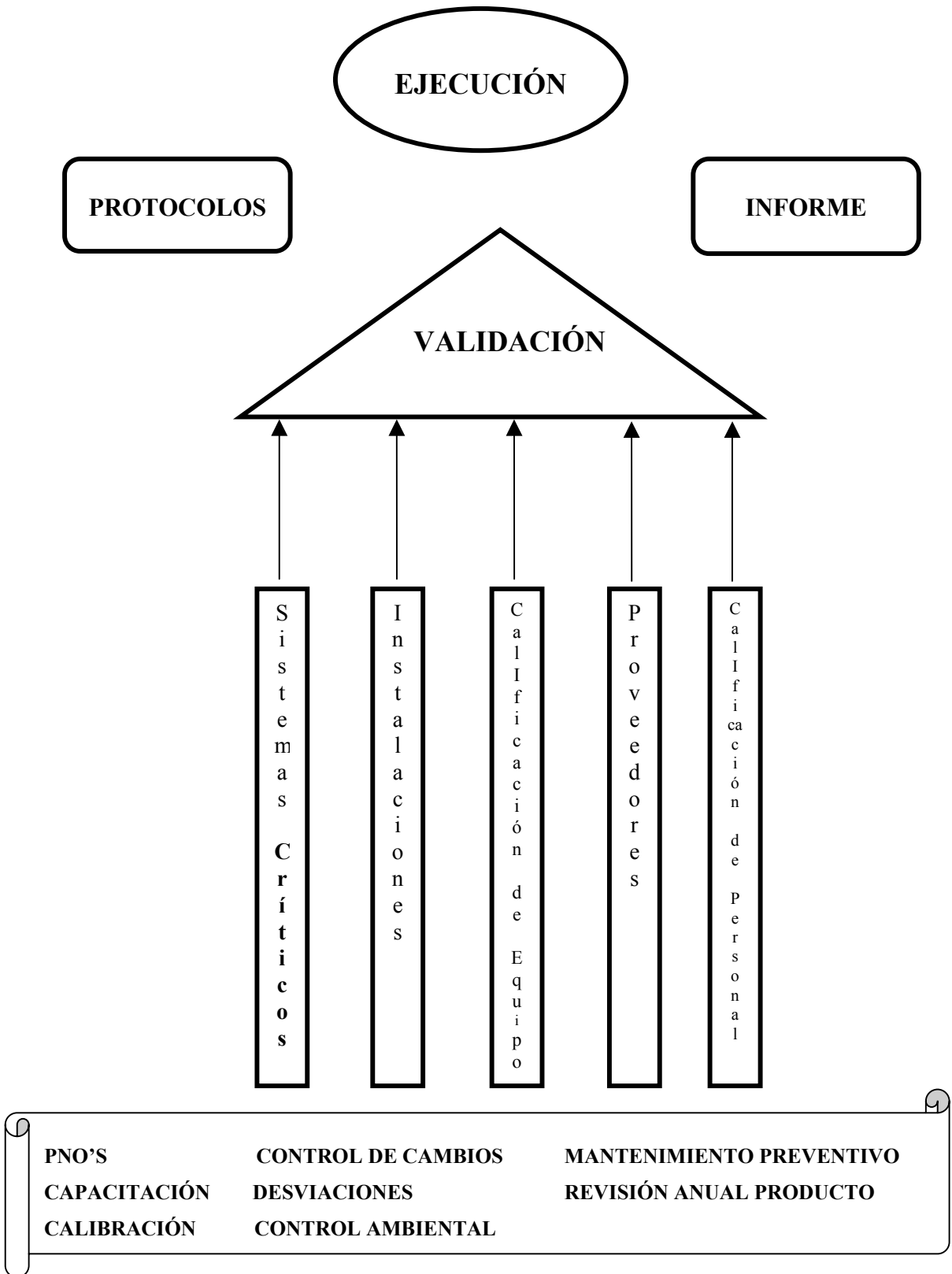


Fig. 4. Esquema mostrando el diagrama de flujo para llevar a cabo una validación.

13. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes que sobreviven a una arritmia ventricular que compromete su vida están en riesgo de que se vuelva a repetir. Pueden ser tratados bien con un desfibrilador implantable cardioverter o con fármacos antiarrítmicos, pero la eficacia de estas dos estrategias terapéuticas no se conoce.

La investigación, que ha tratado de establecer la influencia de la pravastatina y los lípidos plasmáticos en los acontecimientos clínicos, demuestra que una disminución de los ataques cardíacos y de los accidentes coronarios similar a la que se conseguirá con una reducción muy superior de los niveles de colesterol LDL con pravastatina. Los últimos resultados obtenidos en esta investigación demuestran que una disminución del 25 por ciento del colesterol LDL produce un beneficio similar al que obtienen los pacientes en los que estos niveles se han reducido en cifras que oscilan entre un 40 o un 45 por ciento.

Las evidencias son contundentes: la disminución de la concentración de colesterol en sangre evita el infarto agudo del miocardio (IAM), los problemas cerebrovasculares y la muerte. Las tasas de IAM no fatal, mortalidad cardiovascular y mortalidad total fueron significativamente menores en hombres con hipercolesterolemia pero sin antecedente de IAM que recibieron pravastatina que en los que recibieron placebo. Además, un análisis nuevo sobre el estudio 4S ha demostrado una relación costo – beneficio favorable para disminuir los costos hospitalarios en pacientes que reciben simvastatina (una estatina).

Los fármacos reductores del colesterol actúan en diferentes sitios y por diversos mecanismos. La colestiramina y el colesti pol se combinan con ácidos biliares (precursores del colesterol) en el intestino. El complejo insoluble resultante es excretado. El gemfibrozil disminuye la concentración de triglicéridos en suero y de colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (vLDL) y aumenta la concentración de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (hdl). El mecanismo de acción del gemfibrozil no es claro, aunque parece disminuir la captación hepática de los ácidos grasos libres y disminuir la lipólisis periférica. **Las estatinas bloquean la producción hepática de colesterol vLDL, precursor del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL). También inhiben la acción de la reductasa de HMG-CoA, enzima necesaria para la síntesis del colesterol.** La niacina actúa por un mecanismo aún no definido para disminuir las concentraciones de colesterol total, de LDL y de triglicéridos, y aumentar el colesterol de hdl. Sus acciones pueden atribuirse en parte a un efecto sobre la esterificación de los triglicéridos en el hígado.

En un extremo del espectro de la hipercolesterolemia está el paciente con elevación discreta de los lípidos, sin otros factores de riesgo coronarios ni signos o síntomas de CI. Este paciente puede tener buena evolución con solo modificar la dieta. En el otro extremo se encuentra el paciente con antecedente de CI, aumento significativo en las concentraciones de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) y varios otros factores de riesgo coronario. Este paciente necesita farmacoterapia rigurosa para reducir el colesterol además de otras intervenciones. Los datos disponibles en la actualidad apoyan esta actitud en varones de edad media, así como en pacientes ancianos y mujeres postmenopáusicas.

En los pacientes que tienen una concentración de colesterol total de 240 mg/dL o mayor a una concentración de colesterol HDL menor de 35 mg/dL debe realizarse un perfil de lipoproteínas en ayuno (colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos), calculando también el colesterol LDL.

Si con la dieta no se logra disminuir la concentración de colesterol LDL a menos de 160 mg/dL en pacientes con dos o más factores de riesgo (o 190 mg/dL en pacientes con menos de dos factores de riesgo) debe considerarse el uso de fármacos reductores del colesterol. Una excepción la constituye el paciente menor de 35 años en quien la concentración de colesterol LDL se encuentra entre 190-220 mg/dL. Este paciente está en el límite para considerar el tratamiento farmacológico.

La concentración de triglicéridos puede ser un factor importante al seleccionar el tratamiento adecuado, y debe determinarse en todo paciente como parte de la medición del colesterol de LDL. Los triglicéridos se han relacionado en forma positiva con el riesgo de CI en varios estudios. Sin embargo, la concentración de triglicéridos no es un factor coronario independiente en los varones, después de considerar la concentración de colesterol de HDL, el peso corporal, la hipertensión y otros factores, posiblemente porque la hipertrigliceridemia es una característica de varios tipos de alteraciones genéticas de los lípidos.

Se sabe por las propiedades físicas de la Pravastatina Sódica, que es higroscópica por lo que se propone un desarrollo de formulación para tableta por vía seca en la cual se va a variar las proporciones de los excipientes hasta la obtención de un granulado que cumpla con las propiedades reológicas necesarias y así proceder a tabletear de acuerdo a especificaciones, para obtener tabletas que cumplan con las pruebas físicas normales en un proceso de tableteado y que también cumpla con análisis químico de Disolución.

14. OBJETIVO GENERAL

Desarrollo de una formulación de tabletas para Pravastatina Sódica.

14.1. *Objetivos Específicos*

1. Hacer un trabajo que recabe la información del activo y de los excipientes que permitan evaluar de una manera teórica qué variables son de importancia para fabricar el producto.
2. Determinar las propiedades reológicas del principio activo.
3. Realizar las pruebas de compatibilidad entre principio activo – excipientes, excipientes solos y principio activo solo bajo las siguientes condiciones 25 ° C / Temp. Ambiente, 37°C / 50 % HR, 45 ° C / 50 % HR, 60 ° C / 80 % HR, evaluado su aspecto durante un periodo de 3 meses.

14.1. *Estudios Básicos*

4. Hacer selección adecuada de los excipientes en base a los estudios de confrontación y proponer en que proporción se colocarán basándose a la literatura y a la experiencia.
5. Hacer la más conveniente combinación de excipientes para obtener tabletas que tengan las siguientes características:

% Friabilidad	menor a	1.0	%
Dureza	no menor de	3.0	kgs
Desintegración	no más de	30	mins
Diámetro	8.0 mm +- 0.5 mm		
Peso	200 mgs / tab +- 5 %		

6. Hacer una evaluación del control del proceso de fabricación de tabletas mediante sus características físicas y de disolución.
7. Hacer una evaluación de los factores de la formulación que afectan la disolución de Pravastatina Sódica como son la concentración de lubricante, concentración de desintegrante y dureza.
8. Evaluar el efecto de las condiciones de almacenaje a condición de 30° C y 40°C-75% HR sobre la disolución de pravastatina sódica en tabletas en condición de estabilidad acelerada.

15. HIPÓTESIS

Se propone una formulación tentativa para un método de fabricación por vía seca para el principio activo Pravastatina sódica, la cual tendrá los excipientes más comunes y en una proporción normal la cual se va a ir modificando como se vaya obteniendo un producto para que cumpla entonces con las pruebas requeridas para la etapa de granulado y posteriormente en tabletas.

16. DESARROLLO EXPERIMENTAL

16.1. Material y equipo

MATERIAL	DESCRIPCIÓN
<ul style="list-style-type: none">• Cajas de Petri• Vasos de Precipitado Pyrex• Probeta graduada• Embudo de vidrio• Barra Magnética• Cronómetro• Vernier• Espátulas acero inoxidable• Charolas de acero inoxidable• Soporte universal con anillo• Bolsas de plástico• Juego de tamices de acero inoxidable, tipo USP marce Mont – inox.	Vidrio, tamaño grande 250 y 100 ml. 50 ml. Tallo corto Diferentes tamaños Certificado Diferentes tamaños Diferentes tamaños Diferentes tamaños Números 18, 50, 80, 120 y 200

EQUIPO	DESCRIPCIÓN
<ul style="list-style-type: none">• Balanza digital Sartorius• Estufa• Granulador Oscilante• Mezclador Horizontal• Tableteadora 16 estaciones • Disolutor automático c/8 vasos• Fragilizador• Desintegrador Elecsa• Durómetro• Espectrofotómetro	Modelo 24160 Modelo Felisa Marca Lara Montaña Marca Macroz modelo sigma Marca Stokes modelo 900-512 serie E - 97868 Marca Vankel, modelo 7000 Modelo Eureka 2695 Modelo DES 30 Marca Cary Win Modelo 100. Doble haz

17. METODOLOGÍA

17.1. Reología de principio activo

Para velocidad de flujo se pesaron 30 grs. de muestra y se transfirieron a un embudo de tallo corto, cuidando que el orificio de este se encontrara tapado, a continuación se retiró la obstrucción del embudo al mismo tiempo que se puso en funcionamiento el cronómetro, se detuvo el cronómetro en el momento que terminó de pasar la muestra por el embudo, para el caso particular de la Pravastatina Sódica fue necesario aplicar vibración para que fuera un descenso continuo.

Para medir el ángulo de reposo se calculó midiendo la altura y diámetro del cono formado por la muestra que se utilizó en el estudio de velocidad de flujo.

Para determinar la densidad aparente y la compactada se realizó mediante el método de la probeta, la cual de una capacidad de 50 mL, limpia y seca la cual se taró previamente se adicionó cuidadosamente una cantidad de muestra conocida en estudio, se pesó la probeta con la muestra y se midió el volumen que ocupó, se calculó la densidad aparente de la muestra y se sometió la probeta a vibración durante 3 minutos, nuevamente se midió el volumen que ocupó la muestra al finalizar el tiempo.

Para calcular el tamaño de partícula y diámetro promedio, se utilizaron mallas, limpias y secas y se pesaron previamente; a continuación se colocaron los tamices uno sobre otro, de menor apertura abajo (número de malla mayor) y el de mayor apertura (número de malla menor) se colocó arriba. Se depositó la muestra en el estudio en tamiz superior y se sometió el juego de tamices a vibración durante 5 minutos.

Al finalizar el tiempo de vibración, se retiraron los tamices y se pesaron cada uno para calcular el peso de muestra reteniendo cada uno.

17.2. Calibración de Disolutor

Para poder tener un resultado de disolución más confiable, fue necesario que el equipo disolutor se encontrara en óptimas condiciones tanto de mantenimiento como de calibración; la calibración constó de dos partes, una de ellas es la parte mecánica (la cual se llevó a cabo por el departamento de servicios técnicos), y que básicamente efectuó los parámetros:

- Nivelación de la base
- Rectitud de paletas y flechas
- Verificación de canastillas
- Equidistancia de las paletas
- Centro de eje con respecto al vaso
- Perpendicularidad de los ejes
- Altura correcta del eje de agitación
- Control de temperatura
- Control de velocidad y verificación de la vibración

La segunda parte corrió a parte de control de calidad en su área de calibración de equipos y que consistió en la calibración química con tabletas USP de ácido salicílico no desintegrables y tabletas USP de prednisona desintegrables.

Las pruebas se realizaron tanto para el método de canastillas como para el de paletas.

17.3. MÉTODO DE CANASTILLAS

CON TABLETAS DE ÁCIDO SALICÍLICO
CONDICIONES:

MEDIO DE DISOLUCIÓN:	Solución Reguladora de Buffer Fosfatos Con PH= 7.4
TEMPERATURA DE MEDIO DE DISOLUCIÓN:	37 °C ± 0.5
VOLUMEN DE MEDIO PARA CADA VASO:	900 mL.
VELOCIDAD DE AGITACIÓN:	100 rpm
TIEMPOS DE MUESTREO:	4 tiempos

Tabla 7. Condiciones requeridas para la calibración de Disolutor, con tabletas de Ácido Salicílico con canastillas.

Tratamiento de la muestra:

Con el equipo de Disolución con Programación automatizada que toma las muestras a cada tiempo preestablecido y con un software que cuenta la computadora del equipo, solamente es necesario alimentar al programa con una curva de calibración e indicar a que longitud de onda se leen las muestras. (296 nm)

CON TABLETAS DE PREDNISONA
CONDICIONES:

MEDIO DE DISOLUCIÓN:	AGUA DESTILADA
TEMPERATURA DE MEDIO DE DISOLUCIÓN:	37°C ± 0.5
VOLUMEN DE MEDIO DE DISOLUCIÓN PARA CADA VASO:	500 mL
VELOCIDAD DE AGITACIÓN:	50 Y 100 rpm
TIEMPOS DE MUESTREO:	4 tiempos

Tabla 8. Condiciones requeridas para la calibración de Disolutor, con tabletas de Prednisona canastillas.

Tratamiento de la muestra:

Se trata de la misma forma que para la prueba con ácido salicílico, la longitud que se lee ahora es 242 nm.

17.4. MÉTODO DE PALETAS

CON TABLETAS DE ÁCIDO SALICÍLICO

Las condiciones y el tratamiento de las muestras que se hace son de la misma manera que se hizo en método de Canastilla, excepto que ahora son Paletas.

Los resultados que se obtuvieron se compararon con los reportados en el certificado de análisis para cada tipo de comprimidos USP.

17.5. PREPARACIÓN DE LAS TABLETAS

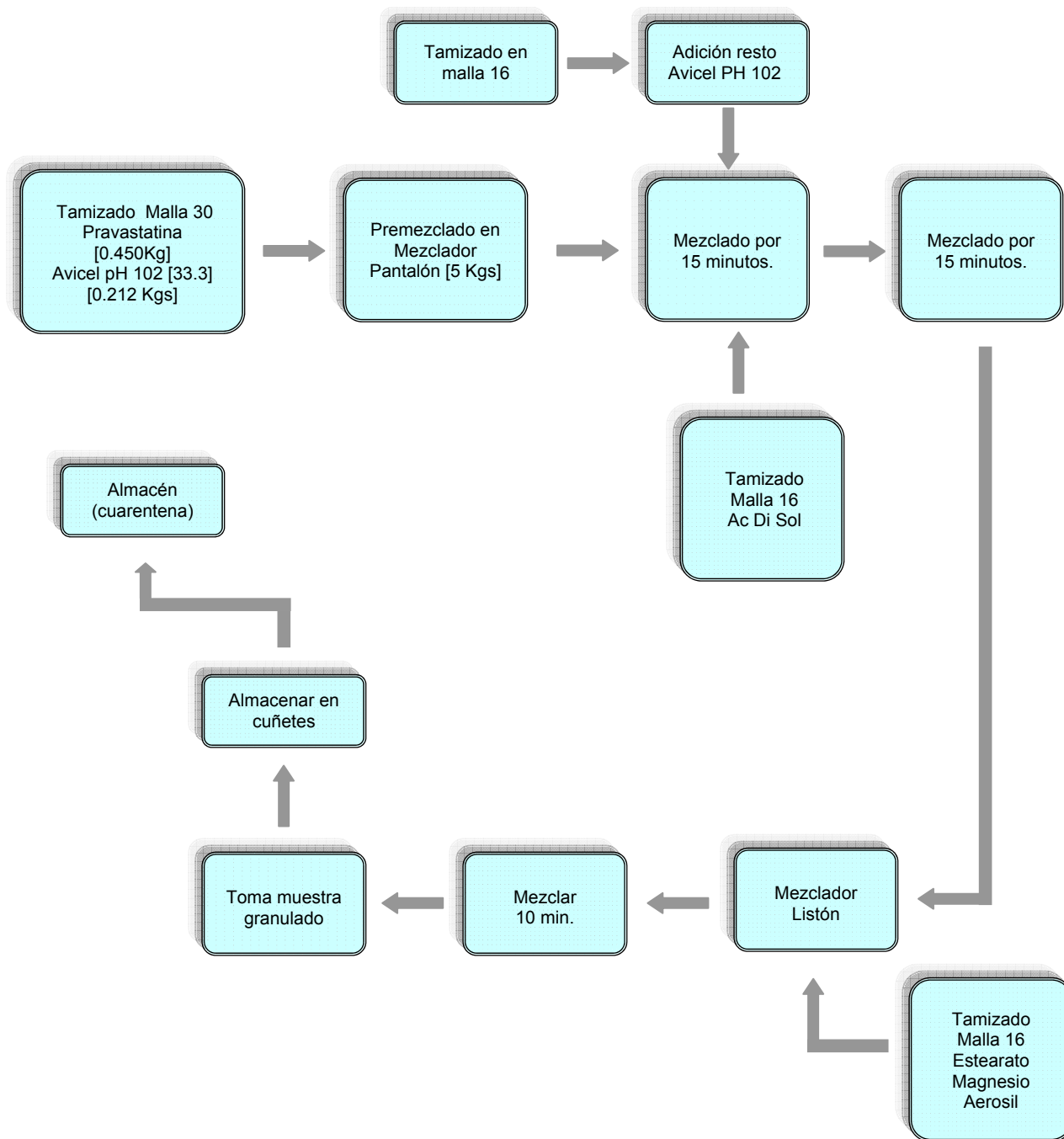


Fig. 5 Diagrama de flujo para el proceso de fabricación.

17.5.1. Condiciones de Tableteado

Descripción:	Tabletas redondas ranuradas de una cara y plana de la otra cara.
Dureza:	No menor de 3.0 kgs.
Friabilidad:	No más de 1.0%
Peso:	200 mgs. / tab \pm 5%
Desintegración:	No más de 30 minutos.
Espesor:	3.0 mm \pm 0.5 mm
Diámetro:	8.0 mm \pm 0.5 mm
Color:	Blanco a blanco ligeramente crema
Olor:	Característico
Disolución:	\emptyset no menor a 85%

17.6. PRUEBA DE DISOLUCIÓN

Las pruebas de disolución se realizaron de acuerdo a las siguientes condiciones.

MÉTODO: Paletas

MEDIO DE DISOLUCIÓN:	Agua desionizada filtrada y desgasificada.
TEMPERATURA DE MEDIO DE DISOLUCIÓN:	37°C \pm 0.5
VOLUMEN DE MEDIO DE DISOLUCIÓN PARA CADA VASO:	900 ml.
VELOCIDAD DE AGITACIÓN:	50 rpm
FRECUENCIA DE TOMA DE MUESTRA:	10, 20, 30 y 40 minutos.

Tabla 9. Condiciones requeridas para Método de Disolución de tabletas de Pravastatina.

Tratamiento de muestra

Con la facilidad que ofrece el equipo Disolutor Vankel 7000 con estación de auto-muestreo y lecturas automáticas, solo fue necesario alimentar el programa con una curva de calibración estándar, la longitud de onda que fue 238 nm e indicar que tiempos de muestreo.

Preparación de Curva de Calibración para Tbs de Pravastatina 10 mgs.

Preparación del stock 22 mgs de Estándar Secundario en 200 mL de agua desionizada.

Alicuotas 5 mL / 50 mL = 0.0111 mgs / mL -----100 %
 Alicuotas 4 mL / 50 mL = 0.0088 mgs / mL ----- 80 %
 Alicuotas 3 mL / 50 mL = 0.0066 mgs / mL ----- 60 %
 Alicuotas 3 mL / 50 mL = 0.0044 mgs / mL ----- 40 %
 Alicuotas 2 mL / 100 mL = 0.0022 mgs / mL ----- 20 %

Las alícuotas anteriores se llevan al aforo con agua desionizada.

Gráfica de Calibración para Pravastatina Tabletas concentración de 10 mgs

Standard	Concentration mg/mL	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Std 1	0.0022		0.1037	0.0002	0.23	0.1034
						0.1038
						0.1038
Std 2	0.0044		0.2081	0.0001	0.06	0.2079
						0.2082
						0.2081
Std 3	0.0066		0.3107	0.0003	0.09	0.3105
						0.3110
						0.3106
Std 4	0.0088		0.4130	0.0002	0.05	0.4130
						0.4132
						0.4128
Std 5	0.0110		0.5205	0.0002	0.03	0.5204
						0.5207
						0.5205

Calibration eqn Abs = 47.21275*Conc -0.00041
 Correlation Coefficient 0.99993

U = Uncalibrated O = Overrange
 N = Not used in calibration R = Repeat reading

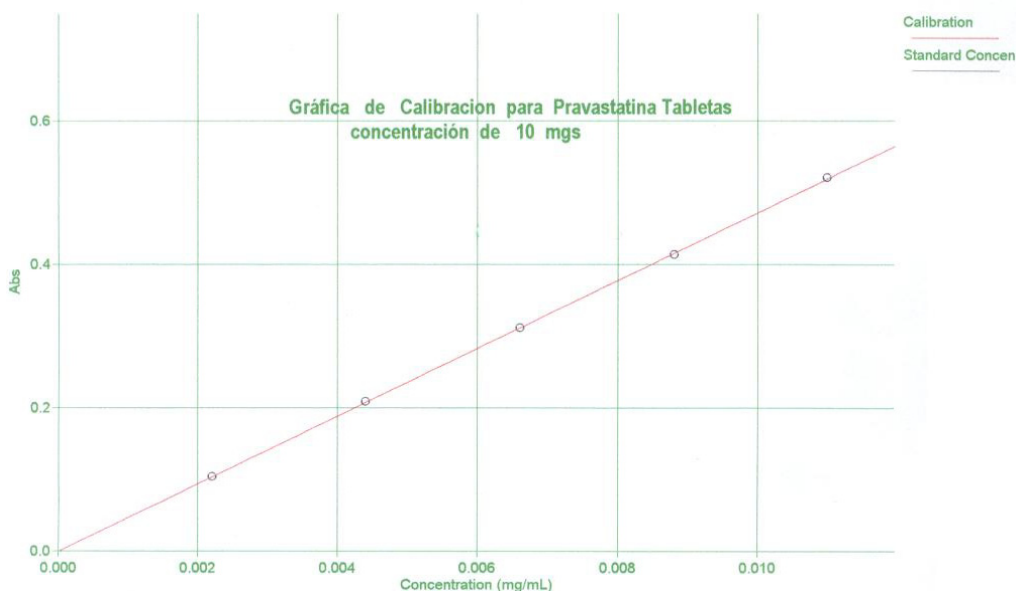


Fig. 6. Gráfica de calibración para Pravastatina tabletas concentración 10 mgs

17.7. PROPIEDADES FÍSICO - QUÍMICAS DE PRAVASTATINA

La Pravastatina sódica es un polvo cristalino blanco a blanco amarillento que puede presentar grumos suaves, presenta reacción positiva característica para sodio.

Presenta una rotación específica de +150° a +160° debido a que es un producto que se obtiene por fermentación microbiológica, para su extracción y purificación los solventes que se emplean para ello son etanol y acetato de etilo, por lo que una materia prima para uso farmacéutico no debe de contener más del 3.0% y no más del 0.5% respectivamente como impurezas.(Información de Proveedor Axco Export).

La pravastatina sódica tiene un pH de 7.0 a 8.2; cuando la pravastatina sódica tiene un pH mayor de 8.2 presenta un color grisáceo, esta pravastatina es la que se obtiene en procesos de purificación no controlados

El nombre químico de la pravastatina es la sal monosódica (+) - (3R, 5R) - 3,5 -dihidroxi- 7 - (1S, 2S, 6S, 8S, 8Ar) - 6- hidroxil- 2 - metil- 8 - ((s) - 2- metil-butiriloxi) - 1, 2, 6,7, 8, 8^a - hexahidro - 1 - naftil) heptanoato de sodio.

También se le conoce con los siguientes nombres:

Eptastatina

3B-hidroxicomactina de sodio

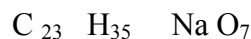
CS - 514

SQ - 31000

Mevalotina

Pravacol

Su fórmula condensada es:



Su peso molecular es de:

446.52 grs / mol

Su punto de fusión es de:

140 ° C - 142 ° C

La Pravastatina sódica es soluble en agua, metanol, etanol, y solución amortiguadora de fosfatos (pH = 5).

Una solución al 10 % debe ser clara y transparente.

El espectrograma de la región ultravioleta presenta picos máximos en metanol a 230, 238, 245 nm correspondiendo a picos similares comparados con un estándar de referencia. Fig. 7 y 8 (Haruyama H. et al. Descripción de estructura Química. Chem, Pharm Bull 1986; 34:1459).

ESPECTROGRAMAS DE PRAVASTATINA EN SOLUCIÓN METANÓLICA

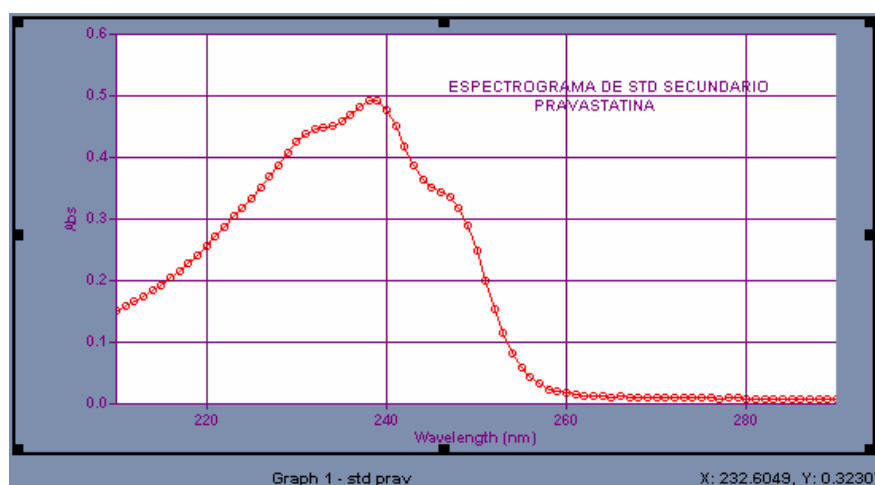


Fig. 7. Espectrograma de Pravastatina Sódica Std Secundario en solución metanólica

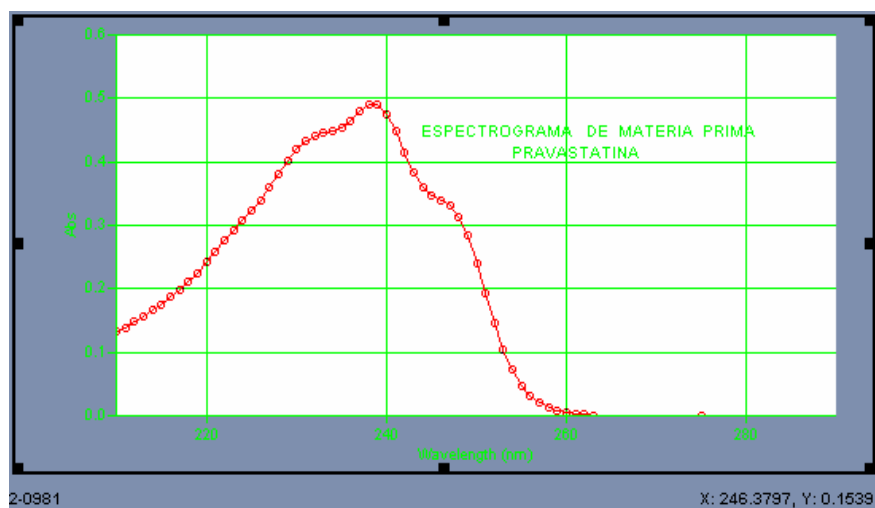


Fig. 8. Espectrograma de Pravastatina Sódica Materia Prima en solución metanólica

ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO

El espectro de Infrarrojo de la materia prima fue realizado en pastilla de Bromuro de Potasio. Fig. 9.

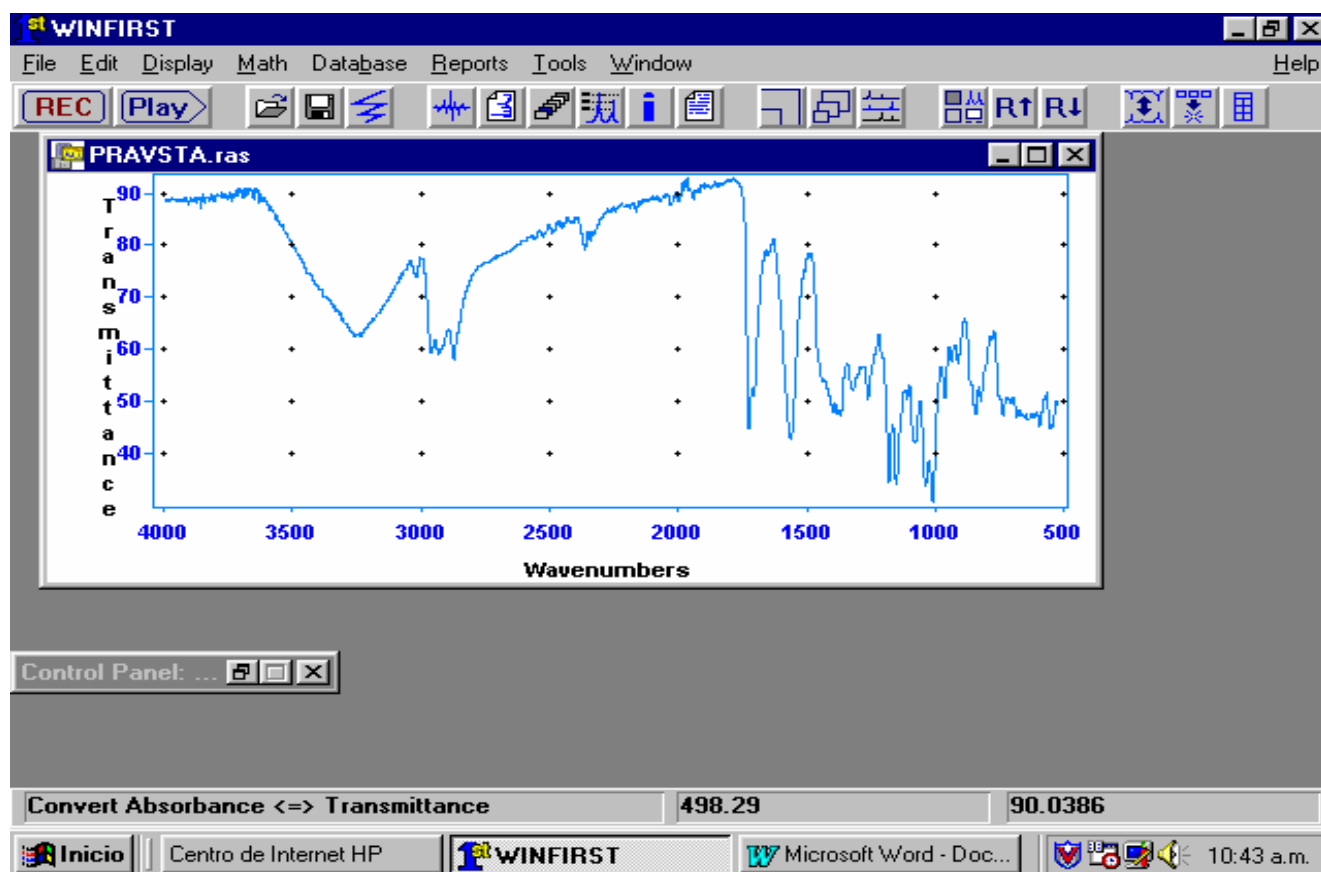


Fig. 9. Espectro Infrarrojo de Materia Prima de Pravastatina Sódica

ESPECTROSCOPIA DE RMN

Los espectros de resonancia RMN – H y RMN – C se realizaron empleando como disolvente CD₃OD (Clorodimetilsulfoxido), se anexan espectros Fig. 10 y 11. Los datos espectroscópicos de RMN – H, concuerdan con la reportada en la literatura (Haruyama, Hideyuki, Et.al., Chem. Pharm. Bull. 34, 1459-1467.1986)

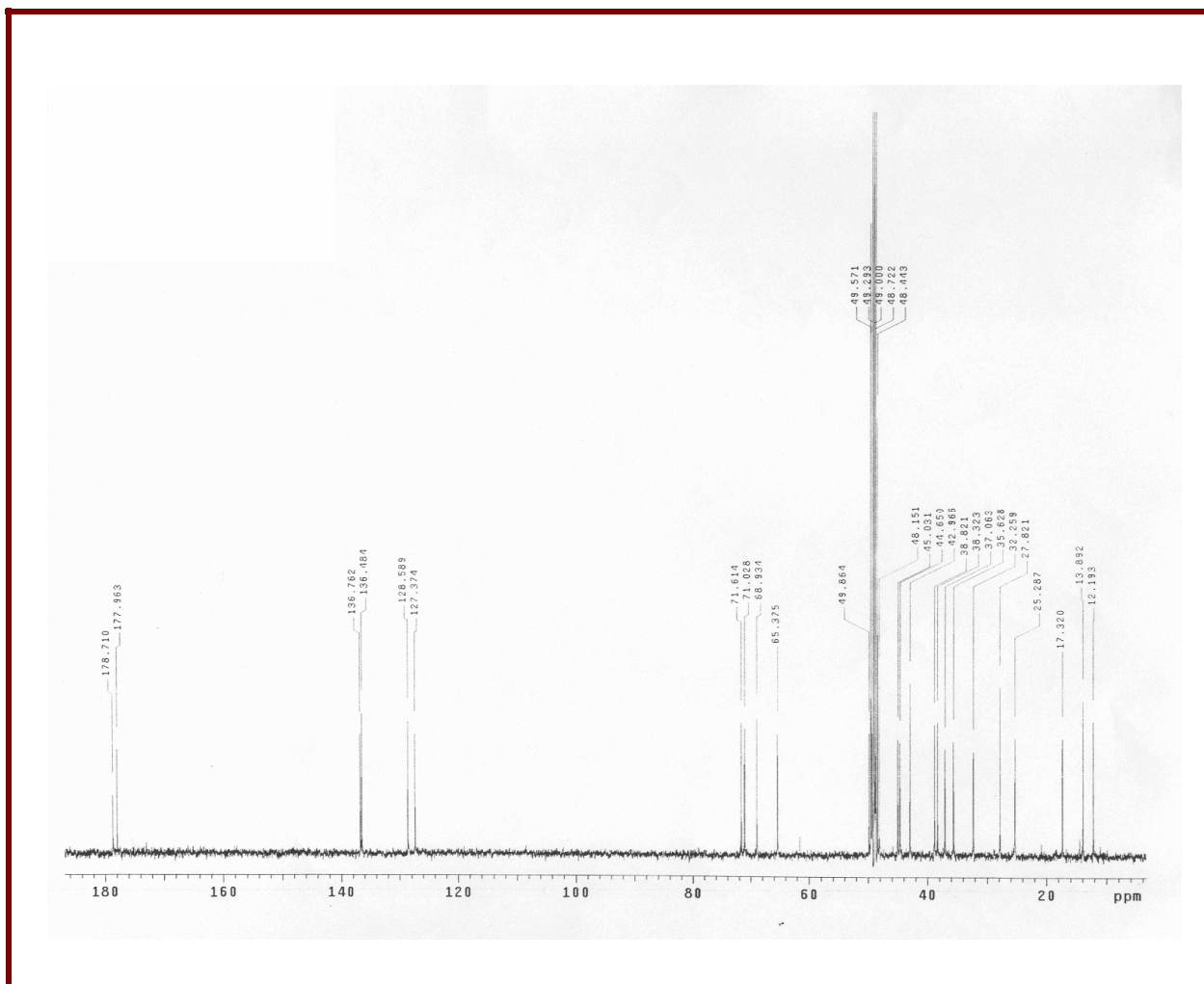


Fig. 10 Espectrogramas Pravastatina Sódica Espectroscopia RMN.

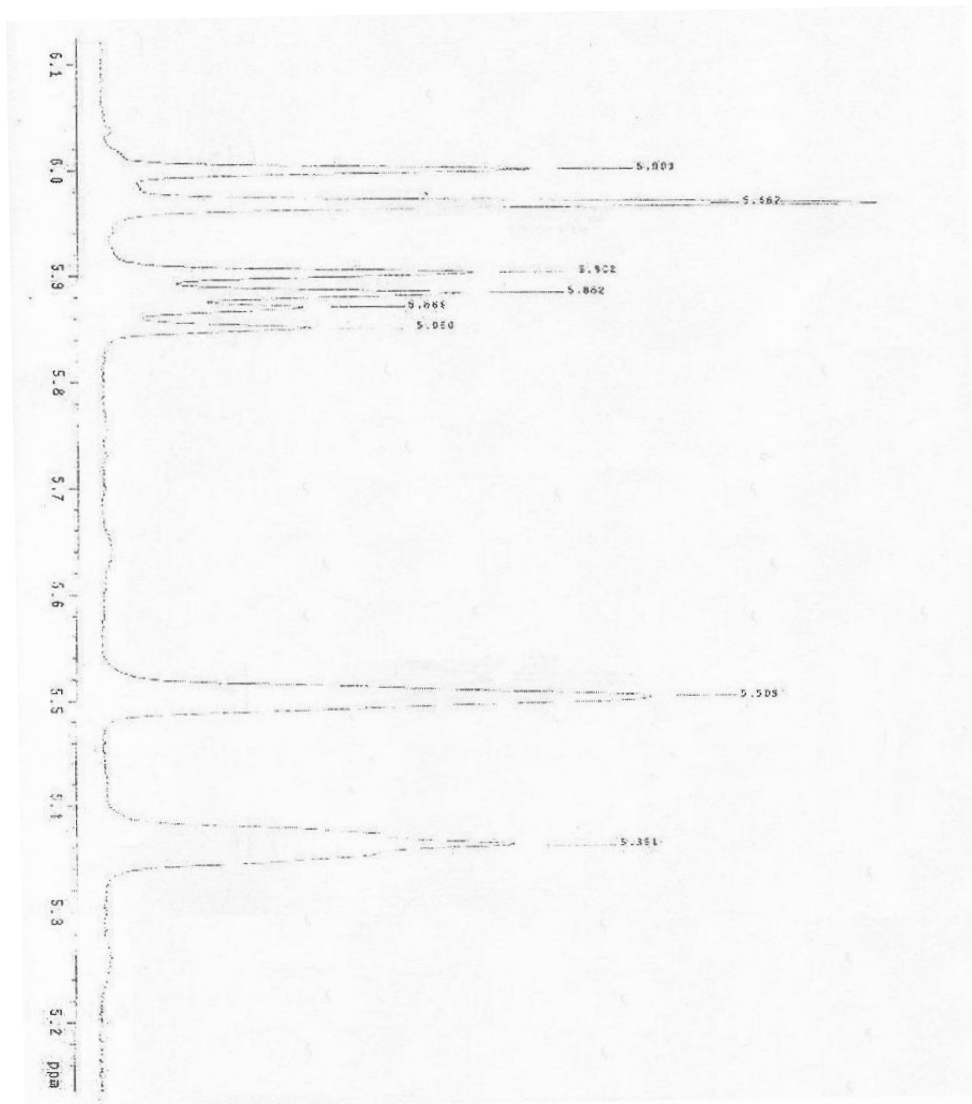


Fig. 11. Espectrograma de Resonancia Magnética Nuclear para Pravastatina Sódica

ESPECTROFOTOMETRÍA DE MASAS

El espectro de masas (Fig. 12), se realizó usando como matriz glicerol, por el Método de bombardeo Atómico Rápido (FAB+) m/z 469 (M + 23).

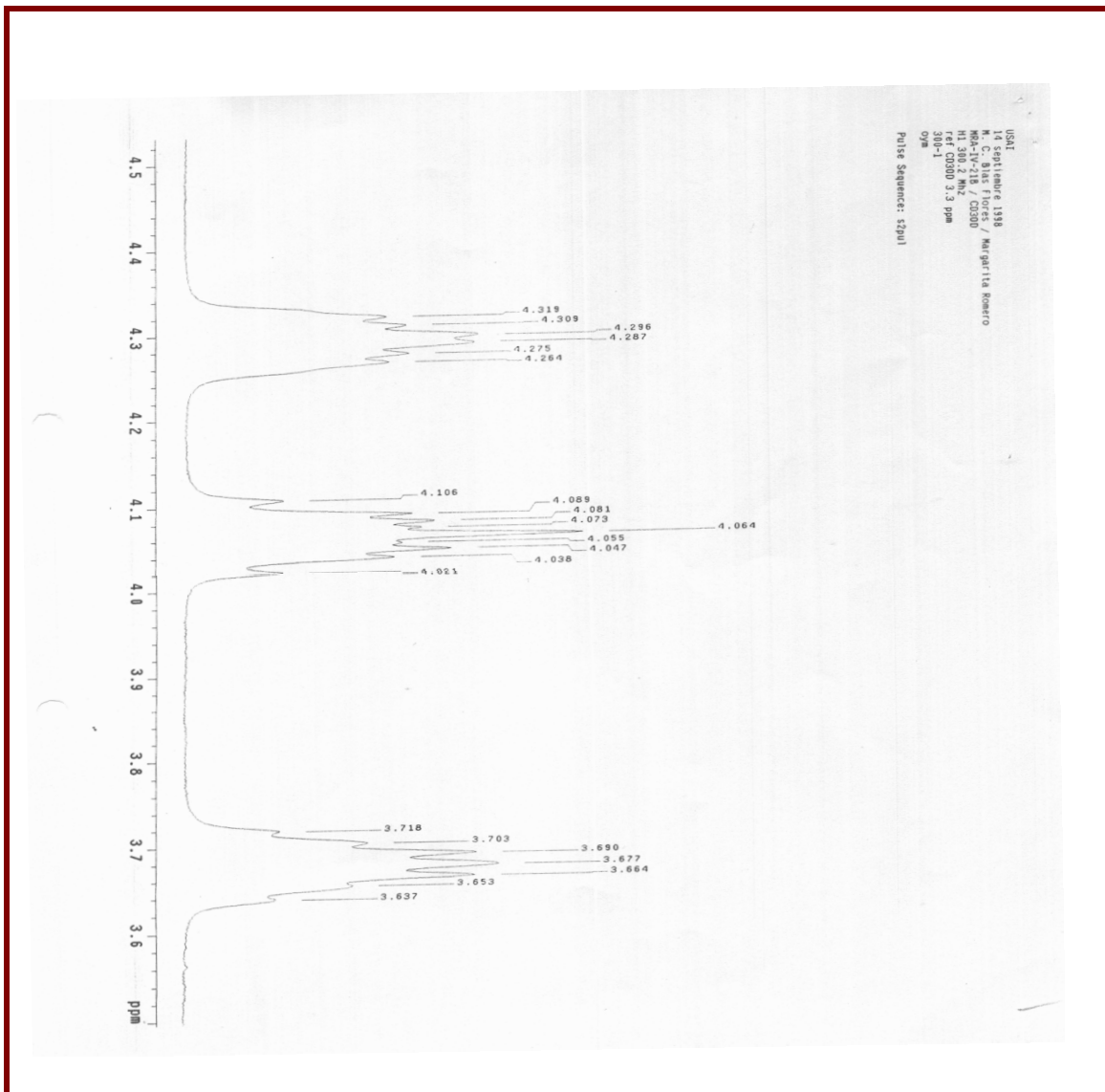


Fig. 12. Espectrograma de Masas Pravastatina Sódica

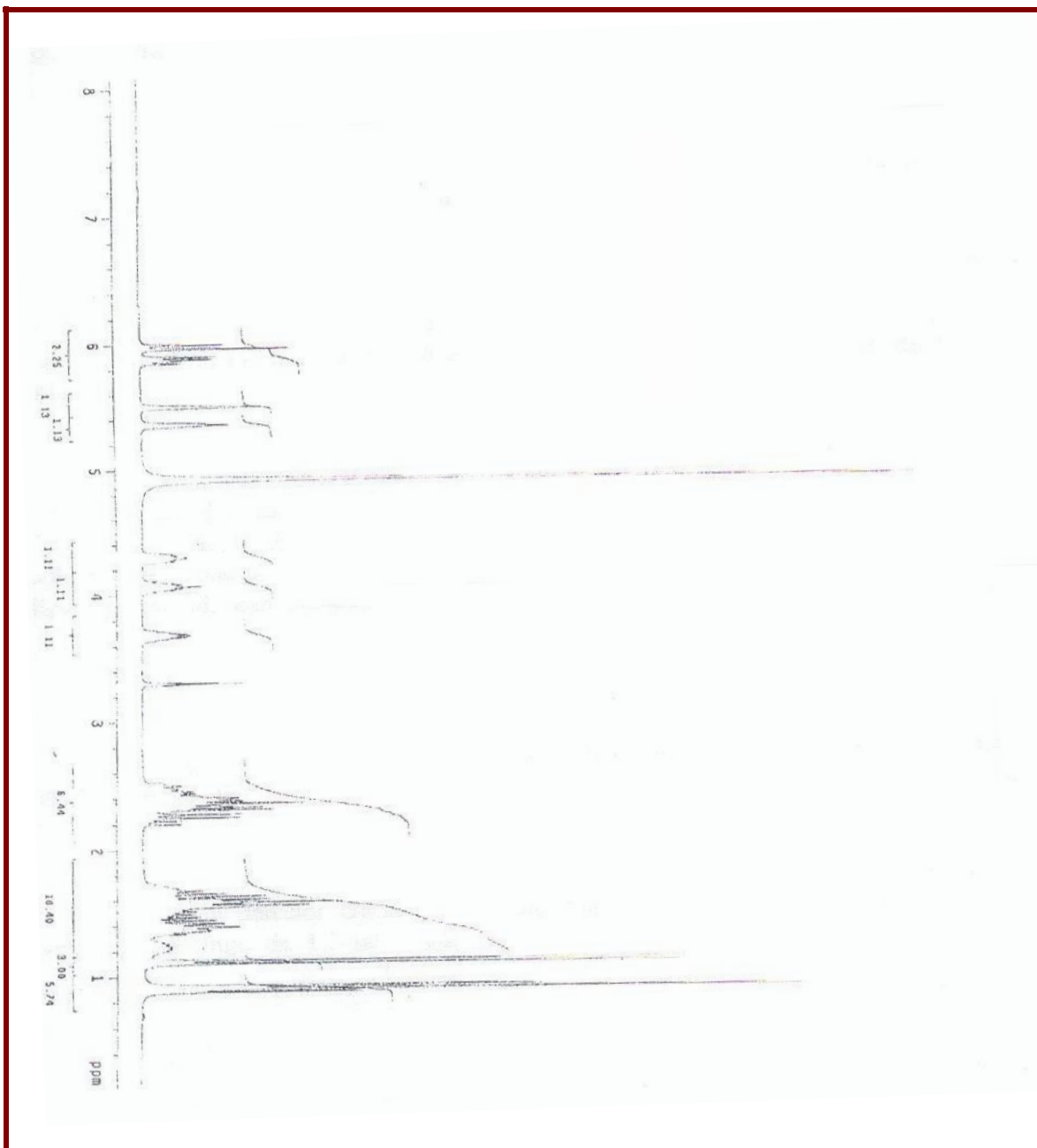


Fig. 13. Espectrograma de Espectroscopia Magnética Nuclear para Pravastatina Sódica

17.8. PUREZA CROMATOGRÁFICA DE PRAVASTATINA

Se determinó por Cromatografía Líquida de Alta Resolución y para ésta prueba se siguió el método que indica el proveedor para valorar la Materia Prima.

La muestra se disolvió en una solución metanol/ solución amortiguadora de Fosfatos pH = 5 en una proporción de 1:1.

Se utilizó una Columna Cromatográfica Beckman tipo ODS de 4.5 micras de diámetro interno, 150 mm de longitud y un tamaño de partícula promedio de 5 micras.

La fase móvil consistió de la preparación de una solución buffer de Clorhidrato de Trietilamina : Ácido Acético en proporción de 1 : 1 y llevado a un pH = 5.0 de esta solución se tomaron 10 mL y se mezclaron con 40 mL de agua., esta solución se llevó a 100 mL con metanol.

Así la composición de la Fase Móvil fue: Agua – Metanol- Buffer pH = 5 en una proporción de 40 – 50 – 10 % v/v.

Se empleó un detector Ultravioleta a una longitud de onda de 238 nm y una velocidad de flujo de 1.5 mL / min.

A continuación se presentan los cromatogramas que se obtuvieron tanto para el estándar secundario como para la muestra de materia prima. Figs. 14, 15 y 16.

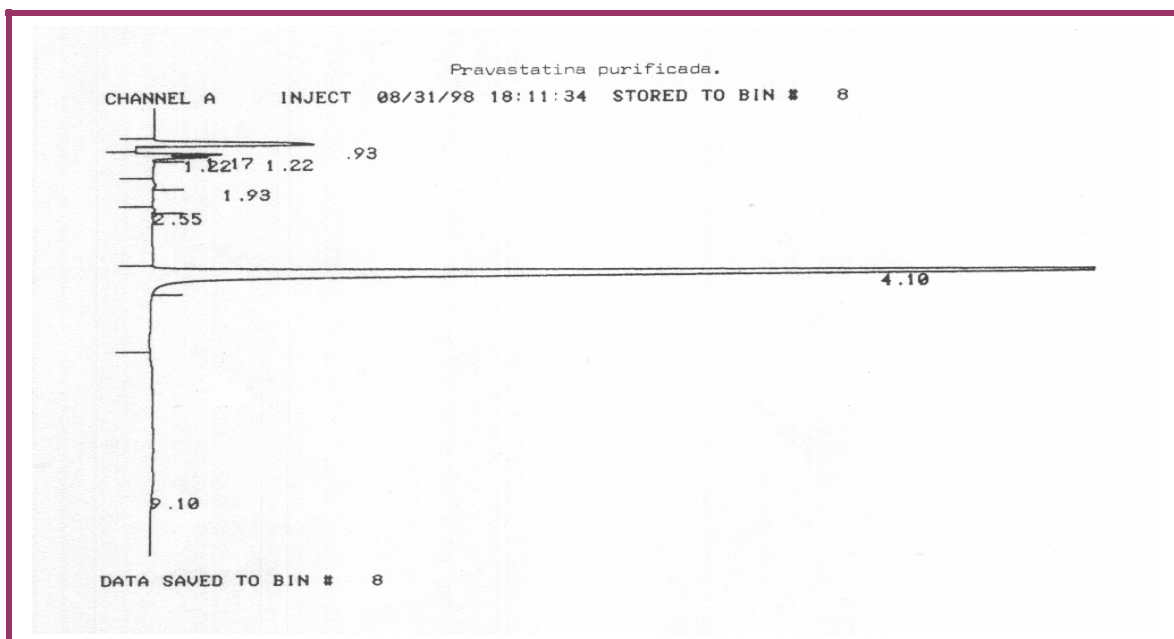


Fig. 14. Cromatograma obtenido por método de HPLC para Pravastatina Sódica

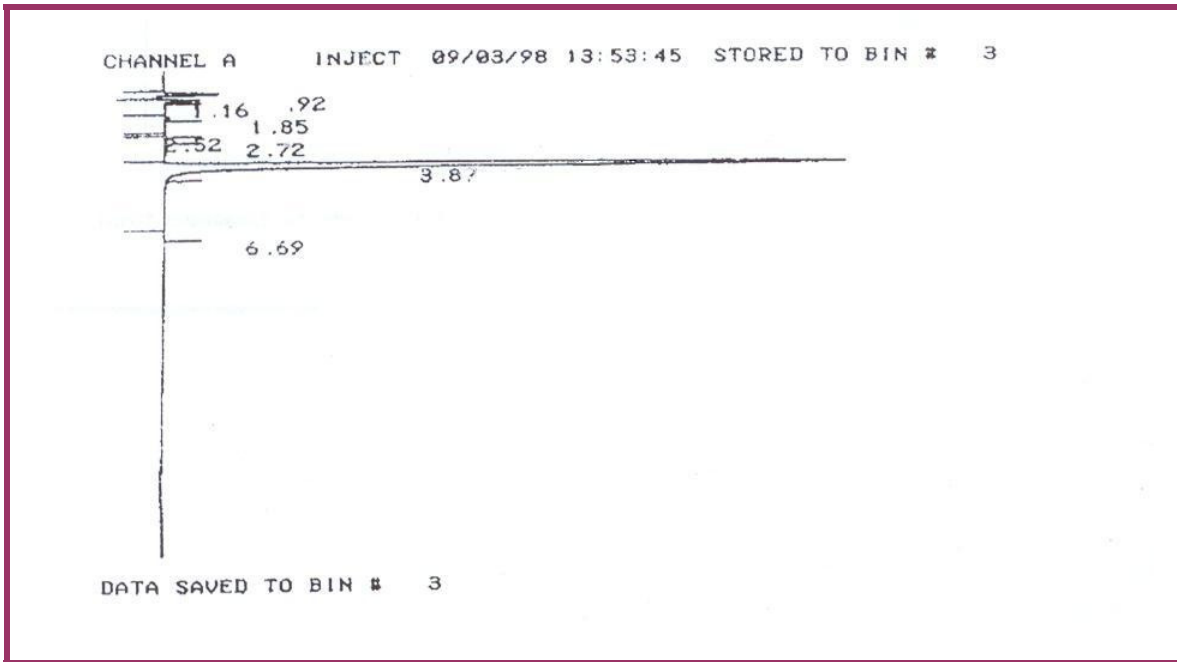


Fig. 15. Cromatograma obtenido por método de HPLC para Pravastatina Sódica.

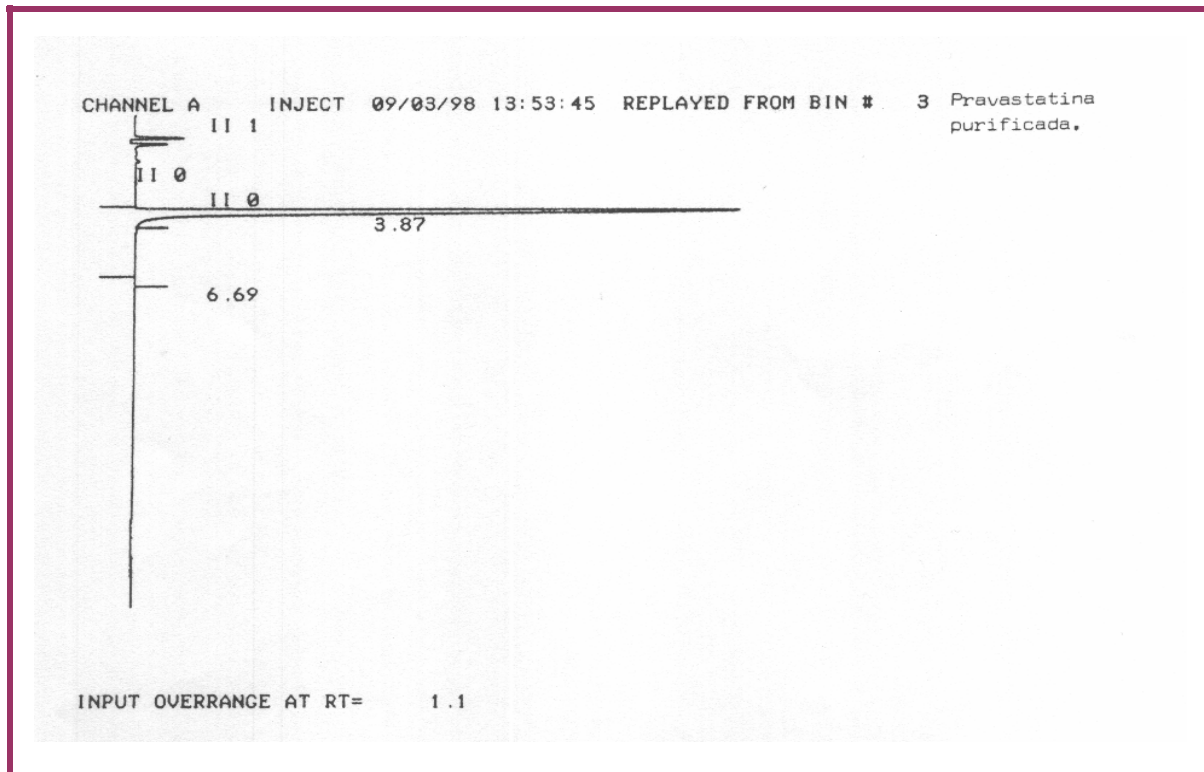


Fig. 16. Cromatograma obtenido por método de HPLC para Pravastatina Sódica.

CALIBRACIÓN MECÁNICA

EQUIPO: DISOLUTOR VANKEL 7000

MODELO: VANKEL 7000

PRUEBA	RESULTADOS	LÍMITES
Nivelación de la base	Burbuja centrada	Nivel a
Rectitud de flecha	0.050 mm **	Menor de 0.1 mm
Rectitud de paleta	0.027 mm **	Menor de 0.1 mm
Rectitud canastilla	0.155 mm **	Menor de 0.25 mm
Equidistancia paletas	0.215 mm **	Menor de 1.00 mm
Centro del eje	cumple	+ 2.0 mm
Altura del eje	cumple	25 + 2.0 mm
Perpendicularidad	cumple	1.5 a 2.0 mm
Oscilación de paletas	0.085 mm	Menor de 2.0 mm
Oscilación canastillas	0.085 mm	Menor de 2.0 mm
Control de velocidad	Cumple	* 4 %
Control de temperatura	Cumple probado durante 8hrs	37 ° C +- 0.5 ° C
Vibración	0.06 mils	Menor de 0.1 mils

* Valores promedio de los resultados de las seis flechas, seis paletas, seis canastillas.

Tabla 10. Resultados que corresponden a la calibración mecánica del disolutor.

CALIBRACIÓN QUÍMICA

EQUIPO: DISOLUTOR VANKEL
 MODELO: 7000

COMPRIMIDOS DE ÁCIDO SALICÍLICO

Lote: O

No. de Vaso	50 rpm paletas % disuelto	Límites aceptación	100 rpm paletas % disuelto	Límites aceptación %
1	-----	1	18.3	17 – 26
2	-----	2	19.5	
3	-----	3	21.1	
4	-----	4	20.9	
5	-----	5	21.5	
6	-----	6	21.6	

Tabla 11. Resultado de Calibración Química de Disolutor con Método de Paletas.

No. de vaso	50 rpm canastillas % disuelto	Límites aceptación	100 rpm canastillas % disuelto	Límites aceptación %
1	-----	1	24.5	23 - 29
2	-----	2	25.3	
3	-----	3	25.7	
4	-----	4	24.8	
5	-----	5	25.6	
6	-----	6	26.1	

Tabla 12. Resultado de Calibración Química de Disolutor con Método de Canastillas

CALIBRACIÓN QUÍMICA

EQUIPO: DISOLUTOR VANKEL

MODELO: 7000

COMPRIMIDOS DE PREDNISONA

Lote: M

No. de Vaso	50 rpm paletas % disuelto	Límites aceptación	100 rpm paletas % disuelto	Límites aceptación
1	33.9	28 – 42 %	-----	-----
2	33.3		-----	
3	34.1		-----	
4	34.7		-----	
5	32.1		-----	
6	32.4		-----	

Tabla 13. Resultado de Calibración Química de Disolutor con Método de Paletas.

No. de vaso	50 rpm canastillas % disuelto	Límites aceptación %	100 rpm canastillas % disuelto	Límites aceptación %
1	-----	-----	70.5	64 – 88
2	-----		76.7	
3	-----		71.0	
4	-----		69.6	
5	-----		75.9	
6	-----		75.7	

Tabla 14 Resultado de Calibración Química de Disolutor con Método de Canastillas.

18. RESULTADO DEL ESTUDIO DE REOLOGÍA PARA MATERIA PRIMA

PRODUCTO: PRAVASTATINA
 LOTE No 3710369
 FASE DEL PROCESO: MATERIA PRIMA

DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS

Velocidad de flujo, ángulo de reposo, densidad aparente y densidad compactada.

Peso de la muestra (pm)	1.4711	g	Altura del cono (H)	2.3	cm
Tiempo de flujo (t)	240	s	Diámetro del cono (D)	7.0	cm
Peso probeta vacía (pv)	48.3744	g	Volumen granel (vg)	8.0	ml
Peso probeta llena (pl)	49.8460	g	Volumen compactado (vc)	5.3	ml

Tabla 15. Resultados de estudio Reológico para Pravastatina Materia Prima.

CÁLCULOS

Velocidad de flujo = pm / t = 0.006 g / s
 Angulo de reposo = $\text{arc-tan } 2H / D$ = 33.30 °
 Densidad aparente = $(pl - pv) / vg$ = 0.183 g / ml
 Densidad compactada = $(pl-pv) / vc$ = 0.277 g / ml

DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA Y DIÁMETRO PROMEDIO

No de malla	Diam. prom. de Tamiz mcm	Peso inicial de la malla (g)	Peso final de la Malla (g)	Peso retenido en Malla (g)	% retenido en malla	Diam.promedio del retenido
18	1000	96.8515	97.0892	0.2377	1.972	1001.972
50	297	96.5392	107.6672	11.1280	92.348	27427.356
80	177	85.0624	86.0624	0.4027	3.341	591.357
120	125	75.8529	76.0485	0.1956	1.623	202.875
200	74	87.68155	87.7707	0.0852	0.707	52.318
				sum1 12.05	sum2 99.991	sum9 29275.878

Tabla 16. Resultados de la Determinación de Tamaño de partícula para Pravastatina Materia Prima.

DONDE:

sum = a la suma total de la columna correspondiente
 Peso retenido en malla = peso final - peso inicial
 % retenido en malla = peso retenido en malla * 100 / sum1
 Diámetro promedio del retenido = diámetro promedio del tamiz * retenido en malla
 Diámetro promedio del granulado = $sum9 / sum2 = 292.785$ mcm

**19. RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE ESTABILIDAD DE PRAVASTATINA SÓDICA
CON EXCIPIENTES PARA FORMULACIÓN DE TABLETAS.**

Lote de Materia Prima: Pravastatina Sódica 3710369
Fecha de Inicio del Estudio: Mayo 02

Recipientes: Ampollas de PVC
Condición: 25°C

Pravastatina Tiempo	Almidón Maíz	Manitol	Lactosa M200	Celulosa Polvo	Lactosa Anhidra	Avicel PH102	Croscarmelosa Sódica [acdisol]	Talco	Dióxido Silicio Coloidal	Estearato magnesio
Inicial	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5 días	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
15 días	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
30 días	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
45 días	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
60 días	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
90 días	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
120 días	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
150 días	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
180 días	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

En donde: - sin cambio de color, + cambio de color ligero, ++ cambio de color muy notable.

Tabla 17. Resultados del estudio de confrontación de Pravastatina Sódica y varios excipientes a condición 25°C durante 180 días.

**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE ESTABILIDAD DE PRAVASTATINA SÓDICA
CON EXCIPIENTES PARA FORMULACIÓN DE TABLETAS.**

Lote de Materia Prima: Pravastatina Sódica 3710369
Fecha de Inicio del Estudio: Mayo 02

Recipientes: Ampollas de PVC
Condición: 37°C / 50% H.R.

Pravastatina Tiempo	Almidón Maíz	Manitol	Lactosa M200	Celulosa Polvo	Lactosa Anhidra	Avicel PH102	Croscarmelosa Sódica [acdisol]	Talco	Dióxido Silicio Coloidal	Estearato magnesio
Inicial	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5 días	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
15 días	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—
30 días	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—
45 días	+	—	—	—	—	—	—	+	—	—
60 días	+	—	—	+	—	—	—	++	—	—
90 días	+	—	—	+	—	—	—	++	—	—
120 días	++	—	—	++	—	—	—	++	—	—
150 días	++	—	—	++	—	—	—	++	—	—
180 días	++	—	—	++	—	—	—	++	—	—

En donde: - sin cambio de color, + cambio de color ligero, ++ cambio de color muy notable.

Tabla 18. Resultados del estudio de confrontación de Pravastatina Sódica y varios excipientes a condición 37.5°C/50% H.R. durante 180 días.

**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE ESTABILIDAD DE PRAVASTATINA SÓDICA
CON EXCIPIENTES PARA FORMULACIÓN DE TABLETAS.**

Lote de Materia Prima: Pravastatina Sódica 3710369
Fecha de Inicio del Estudio: Mayo 02

Recipientes: Ampollas de PVC
Condición: 45°C / 50% H.R.

Pravastatina Tiempo	Almidón Maíz	Manitol	Lactosa M200	Celulosa Polvo	Lactosa Anhidra	Avicel PH102	Croscarmelosa Sódica [acdisol]	Talco	Dióxido Silicio Coloidal	Estearato magnesio
Inicial	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5 días	+	—	—	—	—	—	—	+	—	—
15 días	+	—	—	—	—	—	—	+	—	—
30 días	++	—	—	+	—	—	—	++	—	—
45 días	++	—	—	+	—	—	—	++	—	—
60 días	++	—	—	++	—	—	—	++	—	—
90 días	++	—	—	++	—	—	—	++	—	—
120 días	++	—	—	++	—	—	—	++	—	—
150 días	++	—	—	++	—	—	—	++	—	—
180 días	++	—	—	++	—	—	—	++	—	—

En donde: - sin cambio de color, + cambio de color ligero, ++ cambio de color muy notable.

Tabla 19. Resultados del estudio de confrontación de Pravastatina Sódica y varios excipientes a condición 45°C/50% H.R. durante 180 días.

**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE ESTABILIDAD DE PRAVASTATINA SÓDICA
CON EXCIPIENTES PARA FORMULACIÓN DE TABLETAS.**

Lote de Materia Prima: Pravastatina Sódica 3710369
Fecha de Inicio del Estudio: Mayo 02

Recipientes: Ampollas de PVC
Condición: 60°C / 80% H.R.

Pravastatina Tiempo	Almidón Maíz	Mannitol	Lactosa M200	Celulosa Polvo	Lactosa Anhídrica	Avicel PH102	Croscarmelosa Sódica [acdisol]	Talco	Dióxido Silicio Coloidal	Estearato magnesio
Inicial	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5 días	++	—	—	++	—	—	—	++	—	—
15 días	++	—	—	++	—	—	—	++	—	—
30 días	++	—	—	++	—	—	—	++	—	—
45 días	++	—	+	++	—	—	—	++	—	—
60 días	++	—	+	++	—	—	—	++	—	—
90 días	++	—	+	++	—	—	—	++	—	—
120 días	++	—	++	++	—	—	—	++	—	—
150 días	++	—	++	++	—	+	—	++	—	—
180 días	++	—	++	++	—	++	—	++	—	—

En donde: - sin cambio de color, + cambio de color ligero, ++ cambio de color muy notable.

Tabla 20. Resultados del estudio de confrontación de Pravastatina Sódica y varios excipientes a condición 60°C/80% H.R. durante 180 días.

FORMULACIONES

INGREDIENTE	A	B	C	D	E	F	G	H
PRAVASTATINA SÓDICA	25.0%	25.0%	25.0%	25.0%	25.0%	25.0%	25.0%	25.0%
DILUENTE A	65.0%	67.0%	69.0%	69.0%	--	--	--	--
DILUENTE B	--	--	--	--	70.5%	70.5%	70.0%	71.0%
DESINTEGRANTE	5.0%	5.0%	4.0%	5.0%	2.5%	2.5%	3.0%	3.0%
DESLIZANTE	4.0%	2.0%	0.5%	1.0%	1.0%	1.5%	1.0%	0.5%
LUBRICANTE	1.0%	1.0%	0.5%	1.0%	1.0%	1.5%	1.0%	0.5%

Tabla 21. Proporción de excipientes empleados en las diferentes formulaciones propuestas.

**RESULTADOS DE DISOLUCIÓN PARA TABLETAS DE PRAVASTATINA
FORMULACIÓN " A "**

Tiempo	vaso	vaso	vaso	vaso	vaso	vaso	promedio
min	1	2	3	4	5	6	X
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.00
10	44.20	43.20	46.50	39.70	39.58	39.70	42.15
20	57.52	55.36	57.80	62.56	63.65	53.98	58.47
30	65.78	60.63	65.65	69.78	62.30	65.70	64.97
40	72.30	63.50	64.74	70.30	64.23	62.65	66.29

Tiempo	promedio
min	X
0	0.00
10	42.15
20	58.47
30	64.97
40	66.29

Peso promedio	202,3 mgs/ tbs
Friabilidad	0.40%
Dureza	8,5 kgs / cm
Desintegración	18 mins
Disolución	65%

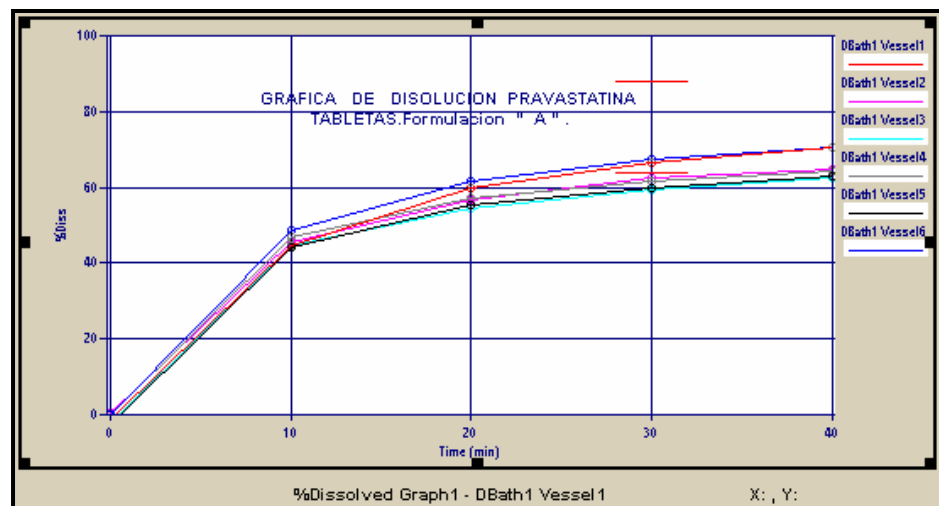


Fig. 17. Tabla y gráfica de resultados para la Formulación A de Pravastatina

**RESULTADOS DE DISOLUCIÓN PARA TABLETAS DE PRAVASTATINA
FORMULACIÓN " B "**

Tiempo	vaso	vaso	vaso	vaso	vaso	vaso	promedio
min	1	2	3	4	5	6	X
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.00
10	76.32	79.52	58.63	59.78	58.82	60.20	65.55
20	84.50	85.60	68.90	69.70	68.97	60.20	72.98
30	100.20	100.98	78.74	78.98	78.20	77.85	85.83
40	100.30	100.20	85.42	86.50	81.20	80.60	89.04

Tiempo	promedio
min	X
0	0.00
10	65.55
20	72.98
30	85.83
40	89.04

Peso promedio	201,4 mgs/ tbs
Friabilidad	0.45%
Dureza	8,0 kgs / cm
Desintegración	16 mins
Disolución	85.83%

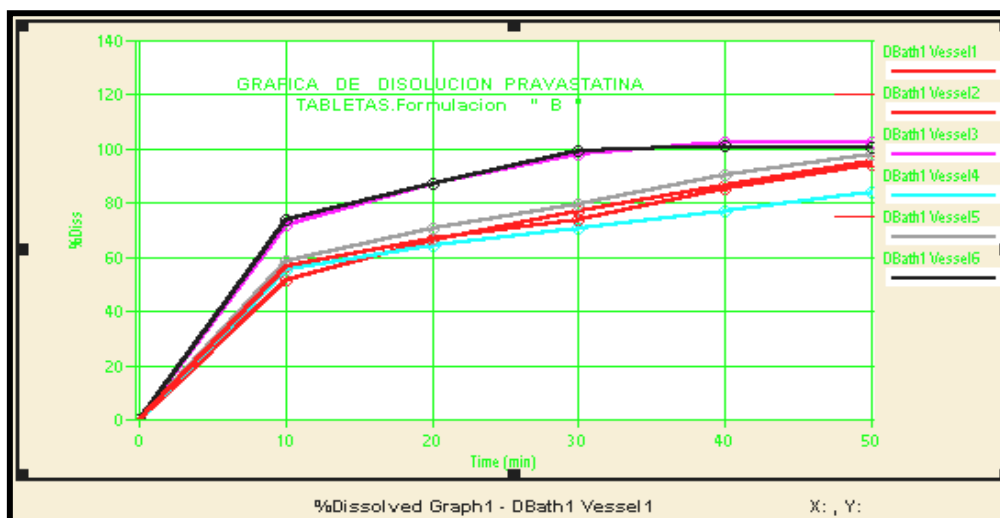


Fig. 18. Tabla y gráfica de resultados para la Formulación B de Pravastatina.

**RESULTADOS DE DISOLUCIÓN PARA TABLETAS DE PRAVASTATINA
FORMULACIÓN " C "**

Tiempo	vaso	vaso	vaso	vaso	vaso	vaso	promedio
min	1	2	3	4	5	6	X
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.00
10	38.95	42.00	41.63	42.76	43.20	43.60	42.02
20	55.60	53.40	58.60	54.75	54.63	55.30	55.38
30	69.63	68.74	57.45	59.95	55.30	56.32	61.23
40	74.50	72.30	61.74	60.30	68.90	67.20	67.49

Tiempo	promedio
min	X
0	0.00
10	42.02
20	55.38
30	61.23
40	67.49

Peso promedio	201,2 mgs/ tbs
Friabilidad	0.60%
Dureza	8,0 kgs / cm
Desintegración	14.5 mins
Disolución	61.23%

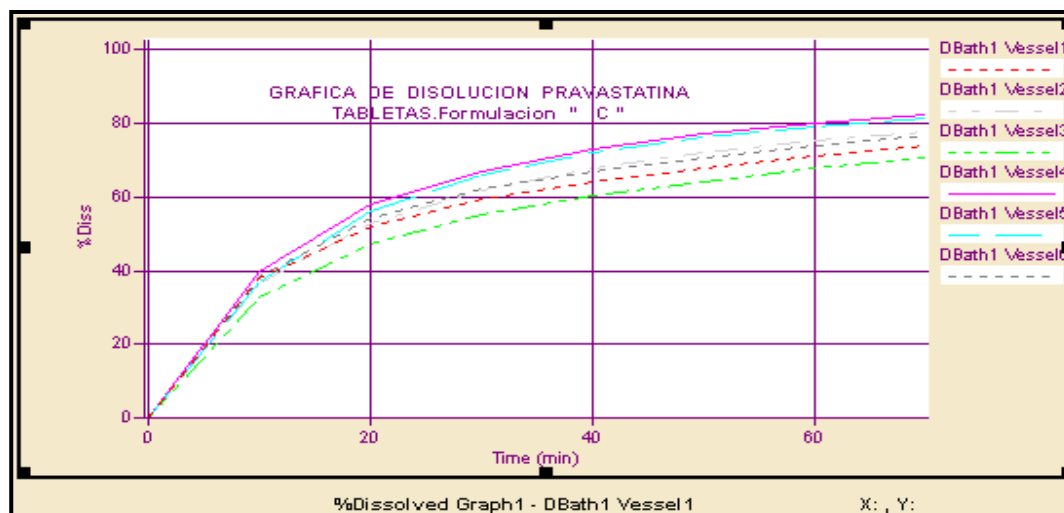


Fig. 19. Tabla y gráfica de resultados para la Formulación C de Pravastatina.

**RESULTADOS DE DISOLUCIÓN PARA TABLETAS DE PRAVASTATINA
FORMULACIÓN " D "**

Tiempo	vaso	vaso	vaso	vaso	vaso	vaso	promedio
min	1	2	3	4	5	6	X
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.00
10	29.60	28.36	23.64	22.71	22.21	20.69	24.54
20	41.23	46.21	45.21	34.00	38.21	39.62	40.75
30	55.00	58.97	47.36	43.40	46.78	45.24	49.46
40	59.32	59.85	53.40	48.65	49.12	48.36	53.12

Tiempo	promedio
min	X
0	0.00
10	24.54
20	40.75
30	49.46
40	53.12

Peso promedio	200.8 mgs/ tbs
Friabilidad	0.65%
Dureza	7,4 kgs / cm
Desintegración	13,5 mins
Disolución	67%

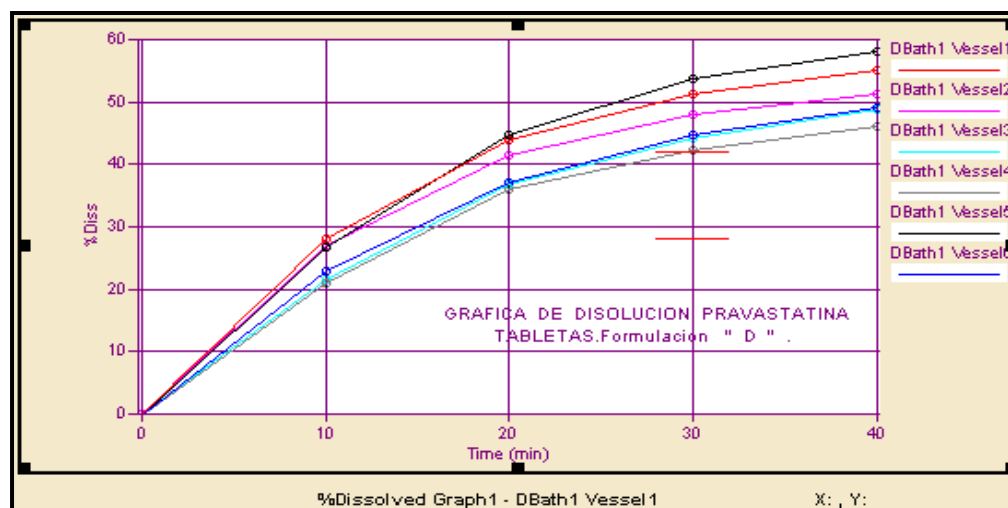


Fig. 20. Tabla y gráfica de resultados para la Formulación D de Pravastatina.

**RESULTADOS DE DISOLUCIÓN PARA TABLETAS DE PRAVASTATINA
FORMULACIÓN " E "**

Tiempo	vaso	vaso	vaso	vaso	vaso	vaso	promedio
min	1	2	3	4	5	6	X
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.00
10	58.96	61.20	61.23	59.21	55.61	54.87	58.51
20	64.23	65.45	66.44	65.47	62.10	63.27	64.49
30	69.74	70.12	69.12	72.36	69.33	71.25	70.32
40	79.25	77.85	78.65	80.21	75.65	78.45	78.34

Tiempo	promedio
min	X
0	0.00
10	58.51
20	64.49
30	70.32
40	78.34

Peso promedio	200.8 mgs/ tbs
Friabilidad	0.60%
Dureza	7,0 kgs / cm
Desintegración	12,5 mins
Disolución	70.32%

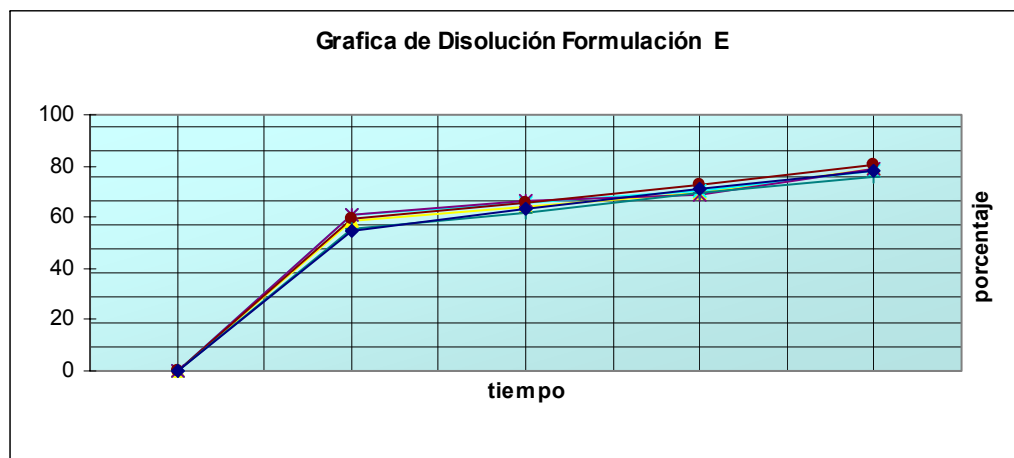


Fig. 21. Tabla y gráfica de resultados para la Formulación E de Pravastatina.

**RESULTADOS DE DISOLUCIÓN PARA TABLETAS DE PRAVASTATINA
FORMULACIÓN " F "**

Tiempo	vaso	vaso	vaso	vaso	vaso	vaso	promedio
min	1	2	3	4	5	6	X
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.00
10	65.23	64.55	64.32	62.00	60.25	64.21	63.43
20	70.25	69.64	66.55	70.21	68.97	71.21	69.47
30	74.65	72.21	69.55	74.54	73.21	74.10	73.04
40	76.21	74.23	73.65	77.54	75.21	76.45	75.55

Tiempo	promedio
min	X
0	0.00
10	63.43
20	69.47
30	73.04
40	75.55

Peso promedio	200.7 mgs/ tbs
Friabilidad	0,69 %
Dureza	7,0 kgs / cm
Desintegración	10 mins
Disolución	73.04%

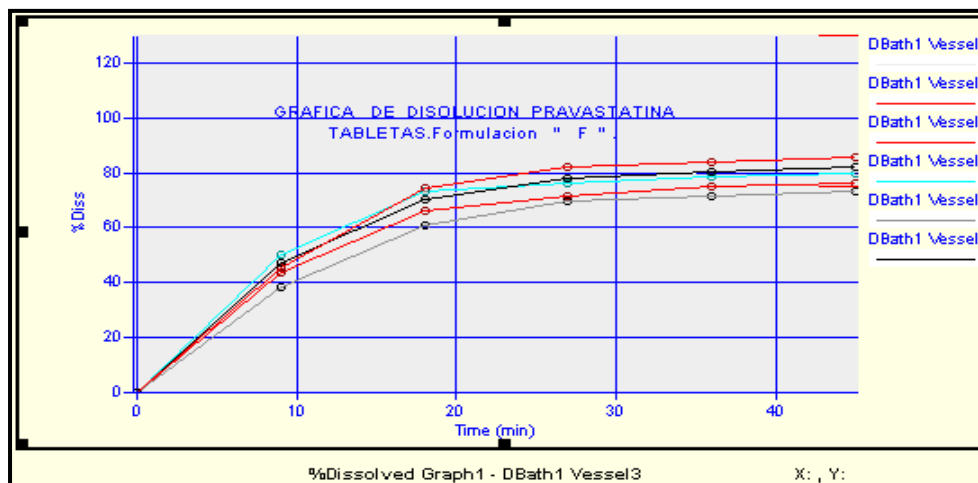


Fig. 22. Tabla y gráfica de resultados para la Formulación F de Pravastatina.

**RESULTADOS DE DISOLUCIÓN PARA TABLETAS DE PRAVASTATINA
FORMULACIÓN " G "**

Tiempo	vaso	vaso	vaso	vaso	vaso	vaso	promedio
min	1	2	3	4	5	6	X
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.00
10	60.20	62.15	63.25	61.65	62.84	63.05	62.19
20	83.32	82.69	84.32	78.21	77.62	74.65	80.14
30	84.14	86.31	86.46	87.32	86.46	85.53	86.04
40	85.21	86.54	89.45	88.31	89.31	87.56	87.73

Tiempo	promedio
min	X
0	0.00
10	62.19
20	80.14
30	86.04
40	87.73

Peso promedio	200.3 mgs/ tbs
Friabilidad	0,65 %
Dureza	6,5 kgs / cm
Desintegración	8,5 mins
Disolución	86.04%

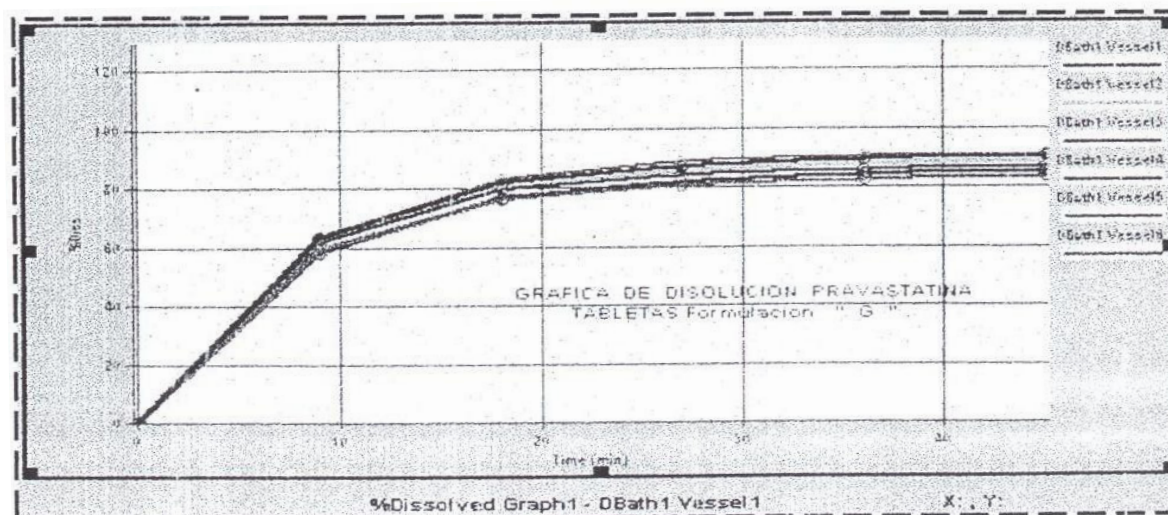


Fig. 23. Tabla y gráfica de resultados para la Formulación G de Pravastatina

**RESULTADOS DE DISOLUCIÓN PARA TABLETAS DE PRAVASTATINA
FORMULACIÓN " H "**

Tiempo min	vaso 1	vaso 2	vaso 3	vaso 4	vaso 5	vaso 6	promedio X
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.00
10	100.56	99.23	99.65	98.64	99.36	98.32	99.29
20	100.32	100.15	99.95	99.45	99.64	99.70	99.87
30	100.95	100.99	99.95	100.80	101.04	101.40	100.86
40	101.45	101.69	101.36	101.75	102.45	102.80	101.92

Tiempo min	promedio X
0	0.00
10	99.29
20	99.87
30	100.86
40	101.92

Peso promedio	200,2 mgs / tbs
Friabilidad	0.66%
Dureza	6,5 kgs / cm
Desintegración	8,0 mins
Disolución	100.86%

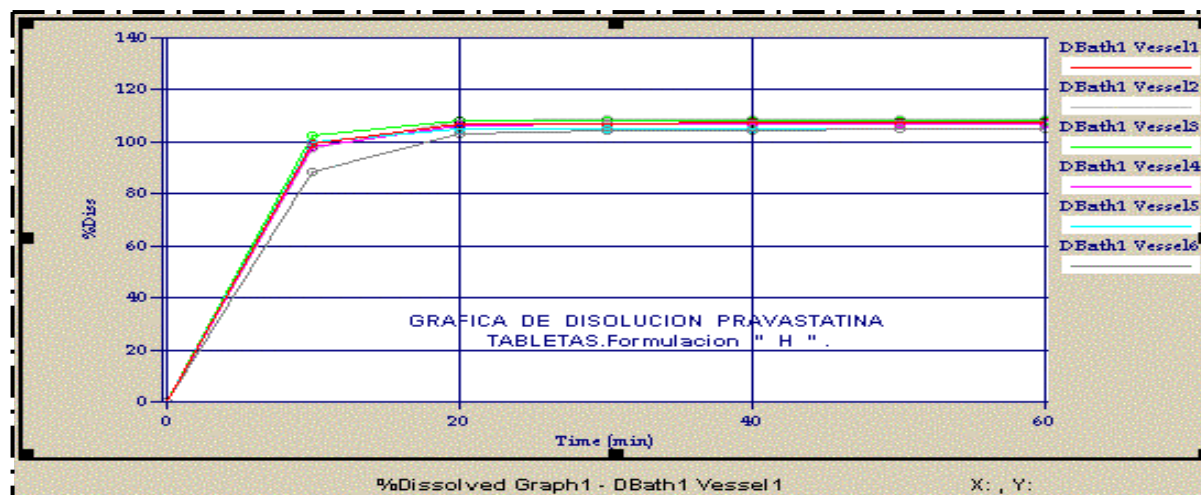


Fig. 24. Tabla y gráfica de resultados para la Formulación H de Pravastatina.

20. RESULTADO DEL ESTUDIO DE REOLOGÍA PARA PRODUCTO EN PROCESO

PRODUCTO: PRAVASTATINA
 LOTE No 65702G13
 FASE DEL PROCESO: GRANULADO

DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS

Velocidad de flujo, ángulo de reposo, densidad aparente y densidad compactada.

Peso de la muestra (pm)	10.00	g	Altura del cono (H)	1.3	cm
Tiempo de flujo (t)	5	s	Diámetro del cono (D)	3.25	cm
Peso probeta vacía (pv)	48.4550	g	Volumen granel (vg)	15	ml
Peso probeta llena (pl)	59.4550	g	Volumen compactado (vc)	13	ml

Tabla 22. Resultados de estudio Reológico para Pravastatina granulado lote 65702G13.

CÁLCULOS

Velocidad de flujo = pm / t = 2.0 g / s
 Angulo de reposo = $\text{arc-tan } 2H / D$ = 21.80 °
 Densidad aparente = $(pl - pv) / vg$ = 0.680 g / ml
 Densidad compactada = $(pl - pv) / vc$ = 0.760 g / ml

DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA Y DIÁMETRO PROMEDIO

No de malla	Diam.prom de Tamiz mcm	Peso inicial de la malla (g)	Peso final de la Malla (g)	Peso retenido en Malla (g)	% retenido en malla	Diam.promedio del retenido
18	1000	96.9000	96.9000	0.000	0.000	0.000
50	297	90.2000	90.4000	0.200	2.000	594.000
80	177	85.8000	87.5000	1.700	17.000	3009.000
120	125	76.0000	78.4000	2.400	24.000	3000.000
200	74	87.8000	89.6000	1.800	18.000	1332.000

sum1 sum2 sum9
 6.1 61.00 7935.000

Tabla 23. Resultados de la Determinación de Tamaño de partícula para Pravastatina granulado lote 65702G13.

DONDE:

sum = ala suma total de la columna correspondiente
 Peso retenido en malla = peso final - peso inicial
 % retenido en malla = peso retenido en malla * 100 / sum1
 Diámetro promedio del retenido = diámetro promedio del tamiz * retenido en malla
 Diámetro promedio del granulado = sum9 / sum2 = 130.08 mcm

RESULTADO DEL ESTUDIO DE REOLOGÍA PARA PRODUCTO EN PROCESO

PRODUCTO: PRAVASTATINA
 LOTE No 65702G14
 FASE DEL PROCESO: GRANULADO

DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS

Velocidad de flujo, ángulo de reposo, densidad aparente y densidad compactada.

Peso de la muestra (pm)	10.00	g	Altura del cono (H)	1.3	cm
Tiempo de flujo (t)	3	s	Diámetro del cono (D)	3.25	cm
Peso probeta vacía (pv)	48.5235	g	Volumen granel (vg)	15	ml
Peso probeta llena (pl)	58.5235	g	Volumen compactado (vc)	13	ml

Tabla 24. Resultados de estudio Reológico para Pravastatina granulado lote 65702G14

CÁLCULOS

Velocidad de flujo = pm / t = 3.33 g / s
 Angulo de reposo = $\text{arc-tan } 2H / D$ = 22.29 °
 Densidad aparente = $(pl - pv) / vg$ = 0.660 g / ml
 Densidad compactada = $(pl - pv) / vc$ = 0.760 g / ml

DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA Y DIÁMETRO PROMEDIO

No de malla	Diam. prom de Tamiz mcm	Peso inicial de la malla (g)	Peso final de la Malla (g)	Peso retenido en Malla (g)	% retenido en malla	Diam.promedio del retenido
18	1000	96.9000	96.9000	0.000	0.000	0.000
50	297	90.2000	90.4000	0.200	2.000	594.000
80	177	87.8000	87.6000	1.800	18.000	3186.000
120	125	76.0000	78.5000	2.500	25.000	3125.000
200	74	87.8000	89.6000	1.800	18.000	1332.000

sum1 = 6.3
 sum2 = 63.00
 sum9 = 8237.000

Tabla 25. Resultados de la Determinación de Tamaño de partícula para Pravastatina granulado lote 65702G14.

DONDE:

sum = ala suma total de la columna correspondiente
 Peso retenido en malla = peso final - peso inicial
 % retenido en malla = peso retenido en malla * 100 / sum1
 Diámetro promedio del retenido = diámetro promedio del tamiz * retenido en malla
 Diámetro promedio del granulado = $sum9 / sum2 = 130.74$ mcm

RESULTADO DEL ESTUDIO DE REOLOGÍA PARA PRODUCTO EN PROCESO

PRODUCTO: PRAVASTATINA
 LOTE No 65702G15
 FASE DEL PROCESO: GRANULADO

DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS

Velocidad de flujo, ángulo de reposo, densidad aparente y densidad compactada.

Peso de la muestra (pm)	10.00	g	Altura del cono (H)	1.3	cm
Tiempo de flujo (t)	4	s	Diámetro del cono (D)	3.10	cm
Peso probeta vacía (pv)	49.6312	g	Volumen granel (vg)	15	ml
Peso probeta llena (pl)	59.6312	g	Volumen compactado (vc)	13	ml

Tabla 26. Resultados de estudio Reológico para Pravastatina granulado lote 65702G15

CÁLCULOS

$$\begin{aligned} \text{Velocidad de flujo} &= pm / t &= 2.50 & \text{ g / s} \\ \text{Angulo de reposo} &= \text{arc-tan } 2H / D &= 22.75 & ^\circ \\ \text{Densidad aparente} &= (pl - pv) / vg &= 0.660 & \text{ g / ml} \\ \text{Densidad compactada} &= (pl - pv) / vc &= 0.760 & \text{ g / ml} \end{aligned}$$

DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA Y DIÁMETRO PROMEDIO

No de malla	Diam. prom de Tamiz mcm	Peso inicial de la malla (g)	Peso final de la Malla (g)	Peso retenido en Malla (g)	% retenido en malla	Diam.promedio del retenido
18	1000	96.9000	96.9000	0.000	0.000	0.000
50	297	90.2000	90.4000	0.200	2.000	594.000
80	177	85.8000	87.6000	1.800	18.000	3184.000
120	125	76.0000	78.5000	2.500	25.000	3125.000
200	74	87.8000	89.6000	1.800	18.000	1332.000

sum1 6.3 sum2 63.00 sum9 8237.000

Tabla 27. Resultados de la Determinación de Tamaño de partícula para Pravastatina granulado lote 65702G15.

DONDE:

$$\begin{aligned} \text{sum} &= \text{ala suma total de la columna correspondiente} \\ \text{Peso retenido en malla} &= \text{peso final} - \text{peso inicial} \\ \% \text{ retenido en malla} &= \text{peso retenido en malla} * 100 / \text{sum1} \\ \text{Diámetro promedio del retenido} &= \text{diámetro promedio del tamiz} * \text{retenido en malla} \\ \text{Diámetro promedio del granulado} &= \text{sum9} / \text{sum2} = 130.74 \text{ mcm} \end{aligned}$$

RESULTADOS DE VALIDACIÓN DE PROCESO

Descripción del Producto

PRODUCTO:	PRAVASTATINA
CLAVE:	657
DOSIS:	10mg/tab
FORMA FARMACÉUTICA:	TABLETA
PRESENTACIÓN:	BLISTER PACK C/30 TABLETAS

Resultados de la Validación

La validación del proceso de Pravastatina tabletas de 10 mg se efectuó con los siguientes lotes:

LOTE NÚMERO	ORDEN DE FABRICACIÓN
65702 G 13	455
65702 G 14	480
65702 G 15	481

Durante el proceso de fabricación el muestreo se realizó en las fases indicadas en el diagrama de flujo:

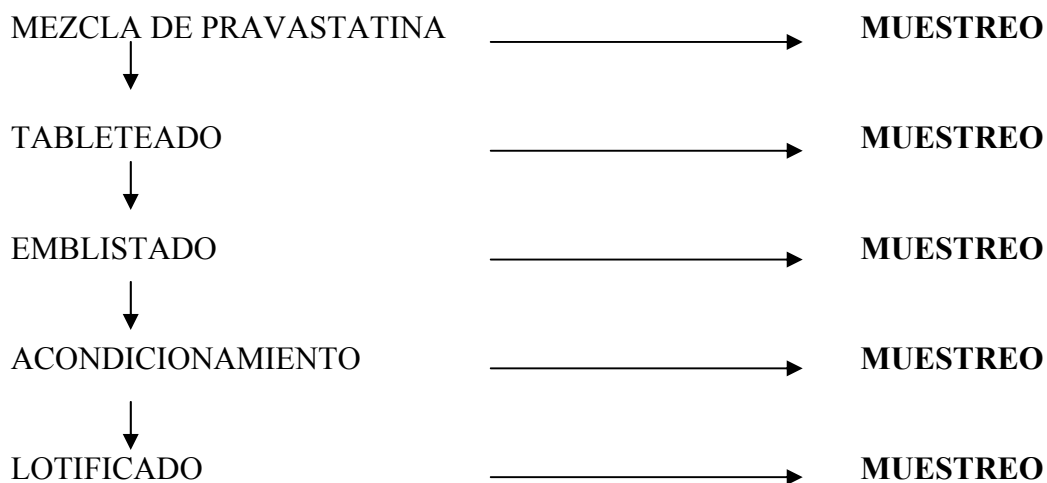


Fig. 25. Diagrama de Flujo que muestra las tomas de muestra durante el proceso.

1. CALIFICACIÓN DE ÁREAS

La calificación de las áreas de producción se realiza según programa anual del Departamento de Servicios Técnicos.

2. CALIFICACIÓN DE EQUIPO

La calificación de equipo de producción se realiza según programa anual del Departamento de Servicios Técnicos.

3. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

Referencia: Protocolo No.: PRAT-0197 Validación del Método Analítico para la valoración de Pravastatina tabletas de 10mg.

Referencia: Protocolo No.: 02/97 Validación del Método Analítico para disolución por espectrofotometría para Pravastatina tabletas de 10mg.

4. REOLOGÍAS DE LA MEZCLA DE PRAVASTATINA Y VALORACIÓN QUÍMICA

Descripción del granulado: Polvo cristalino blanco a blanco amarillento con olor característico.

Los resultados de las reologías de los lotes muestreados realizadas por Control de Calidad pueden verse en los reportes anexos.

Los resultados de la valoración química del granulado son los siguientes:

VALIDACIÓN DE PROCESO

VALORACIÓN QUÍMICA DEL GRANULADO DE PRAVASTATINA (%) ESPECIFICACIONES DEL 98 AL 105%			
	LOTE 65702 G 13	LOTE 65702 G 14	LOTE 65702 G 15
	98.20	100.2	99.41
	99.82	99.6	102.24
	99.55	99.52	101.70
	102.98	99.82	100.09
	101.51	99.63	101.33
PROMEDIO	100.08	99.75	100.95
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	1.2981	0.2725	1.1706

Tabla 28. Resultados de Valoración de Granulados de Pravastatina Sódica.

TABLETEADO

LOTE 65702 G 13

HORA	PESO PROM. g	FRIABILIDAD	DUREZA	ESPESOR	DIÁMETRO	DESINTEGRACIÓN
		%	Kg	mm	mm	min
20:00	0.2001	0.39	5.4	3.1	8.1	3.00
20:30	0.1966	0.30	5.7	3.1	8.0	4.00
21:00	0.1998	0.35	6.2	3.1	8.1	3.00
21:30	0.2031	0.34	6.2	3.1	8.1	3.00
22:00	0.2008	0.39	5.9	3.1	8.1	3.00
22:33	0.1992	0.35	6.0	3.1	8.0	3.00
8:30	0.2041	0.34	5.6	3.1	8.0	3.40
9:00	0.1983	0.65	5.5	3.1	8.1	3.00
9:30	0.2025	0.30	5.2	3.1	8.0	3.50
10:00	0.1979	0.55	5.4	3.1	8.1	3.00
10:30	0.1964	0.19	5.2	3.1	8.0	3.25
11:00	0.1971	0.20	5.5	3.0	8.1	3.00
11:30	0.1993	0.29	5.3	3.1	8.0	3.30
12:00	0.1991	0.20	5.5	3.1	8.1	3.00
12:30	0.2000	0.30	5.2	3.1	8.0	3.40
13:00	0.1985	0.25	5.4	3.1	8.1	3.00
13:30	0.1997	0.24	5.3	3.1	8.0	3.30
14:00	0.1973	0.20	5.3	3.1	8.1	3.00
14:30	0.2007	0.24	5.5	3.1	8.0	3.50
15:00	0.1979	0.20	4.9	3.1	8.1	3.00
15:30	0.2001	0.34	5.7	3.1	8.0	3.50
16:00	0.1983	0.15	5.1	3.1	8.1	3.00
16:30	0.2000	0.30	6.0	3.1	8.0	3.50
17:00	0.1997	0.20	5.2	3.1	8.1	3.00
17:30	0.1987	0.30	5.9	3.1	8.0	3.50
18:00	0.1988	0.25	5.1	3.1	8.1	3.00
18:30	0.1990	0.40	5.9	3.1	8.0	3.50
19:00	0.1983	0.20	5.3	3.1	8.1	3.00
19:30	0.2000	0.35	6.1	3.1	8.0	3.50
20:00	0.2019	0.24	5.3	3.1	8.1	3.00
20:30	0.1982	0.30	5.6	3.1	8.0	3.50
21:00	0.2020	0.24	5.1	3.1	8.1	3.00
21:30	0.1997	0.30	5.8	3.1	8.0	3.50
22:00	0.2023	0.34	5.7	3.1	8.0	3.00
22:30	0.1992	0.35	5.9	3.1	8.0	3.00
6:30	0.2019	0.34	5.6	3.1	8.0	3.40

Tabla 29. Resultados de pruebas físicas realizadas a las tabletas de Pravastatina durante su fabricación de lote 65702G13

VALIDACIÓN DE PROCESO

LOTE 65702 G 14

HORA	PESO PROM. g	FRIABILIDAD %	DUREZA Kg	ESPESOR mm	DIÁMETRO mm	DESINTEGRACIÓN min
0:30	0.1984	0.25	5.8	3.1	8.0	3.00
1:00	0.1987	0.35	6.0	3.1	8.0	3.00
1:30	0.2003	0.30	6.0	3.1	8.0	3.00
2:00	0.2012	0.29	6.3	3.1	8.0	3.00
2:30	0.1994	0.25	5.9	3.1	8.0	3.10
3:00	0.1985	0.25	6.3	3.1	8.0	3.10
3:30	0.2005	0.35	5.8	3.1	8.0	3.50
4:00	0.2011	0.29	6.2	3.1	8.0	3.00
4:30	0.1998	0.30	6.0	3.1	8.0	3.00
5:00	0.1986	0.25	5.8	3.1	8.0	3.00
5:30	0.2014	0.24	5.7	3.1	8.0	3.08
6:00	0.2013	0.50	6.6	3.0	8.0	3.08
6:30	0.1998	0.34	5.7	3.1	8.0	3.50
7:00	0.1994	0.54	6.4	3.0	8.0	3.50
7:30	0.1981	0.30	6.2	3.1	8.1	2.40
8:00	0.1977	0.50	6.7	3.0	8.0	4.00
8:30	0.1991	0.30	6.5	3.1	8.1	3.00
9:00	0.1994	0.25	6.3	3.0	8.0	3.00
9:30	0.2003	0.49	6.1	3.1	8.1	3.00
10:00	0.2011	0.44	5.7	3.0	8.0	4.00
10:30	0.2007	0.25	6.1	3.1	8.0	3.00
11:00	0.1994	0.45	5.8	3.0	8.0	4.00
11:30	0.2010	0.20	5.5	3.0	8.0	4.00
12:00	0.2001	0.54	5.4	3.0	8.0	3.00
12:30	0.1980	0.45	6.25	3.0	8.0	3.00
13:00	0.2001	0.65	5.4	3.0	8.0	3.00
13:30	0.1997	0.30	6.1	3.1	8.1	3.00
14:00	0.2001	0.55	6.1	3.0	8.0	3.00
14:30	0.2003	0.20	5.9	3.1	8.1	3.00
15:00	0.1997	0.54	5.9	3.1	8.0	3.00
15:30	0.1991	0.35	6.6	3.1	8.1	3.00
16:00	0.1998	0.35	5.7	3.1	8.0	3.00
16:30	0.2009	0.34	6.2	3.1	8.1	3.00
17:00	0.2009	0.24	5.8	3.1	8.0	3.00
17:30	0.1998	0.40	6.1	3.1	8.1	3.00
18:00	0.2032	0.45	6.0	3.1	8.0	3.00
18:30	0.2004	0.54	6.9	3.1	8.1	3.00
19:00	0.2016	0.40	5.8	3.1	8.0	3.00
19:30	0.1998	0.35	6.7	3.1	8.1	3.00
20:00	0.2017	0.35	5.9	3.1	8.0	3.00
20:30	0.2014	0.34	6.4	3.1	8.1	3.00
21:00	0.2036	0.44	6.0	3.1	8.0	3.00
21:30	0.2004	0.59	7.5	3.1	8.1	3.00
22:00	0.1997	0.40	5.8	3.1	8.0	3.00
22:30	0.1991	0.29	6.8	3.1	8.1	3.00
23:00	0.2009	0.45	6.1	3.1	8.0	3.00
0:30	0.1986	0.24	5.7	3.1	8.1	3.00
1:00	0.2008	0.44	6.1	3.1	8.0	3.00
1:30	0.1998	0.23	6.0	3.1	8.1	3.00
2:00	0.1994	0.40	5.9	3.1	8.0	3.00
2:30	0.1998	0.20	5.7	3.1	8.1	3.00
3:00	0.2015	0.35	5.8	3.1	8.0	3.00

Tabla 30. Resultados de pruebas físicas realizadas a las tabletas de Pravastatina durante su fabricación de lote 65702G14.

VALIDACIÓN DE PROCESO

LOTE 65702 G 15

HORA	PESO PROM. g	FRIABILIDAD %	DUREZA Kg	ESPELOR mm	DIÁMETRO mm	DESINTEGRACIÓN min
5:00	0.1998	0.34	6.15	3.0	8.0	3.50
5:30	0.1993	0.29	6.4	3.1	8.1	3.15
6:00	0.2011	0.30	6.8	3.12	8.1	3.00
6:30	0.1995	0.44	6.6	3.1	8.1	3.10
7:00	0.1986	0.35	7.0	3.1	8.1	3.00
7:30	0.2020	0.39	6.0	3.1	8.1	3.00
8:00	0.1999	0.39	6.8	3.1	8.1	3.00
8:30	0.1991	0.35	6.5	3.1	8.1	3.10
9:00	0.1999	0.40	6.9	3.1	8.1	3.00
9:30	0.2007	0.29	6.2	3.1	8.1	3.15
10:00	0.2011	0.49	6.9	3.1	8.1	3.00
10:30	0.1997	0.40	6.0	3.1	8.1	3.00
11:00	0.1985	0.35	7.0	3.1	8.1	3.00
11:30	0.2013	0.34	6.4	3.1	8.1	3.10
12:00	0.1999	0.35	6.8	3.1	8.1	3.00
12:30	0.2021	0.49	6.6	3.1	8.1	3.40
13:00	0.2012	0.24	6.9	3.1	8.1	3.00
13:30	0.2010	0.39	6.4	3.1	8.1	3.00
13:30	0.2010	0.39	6.4	3.1	8.1	3.20
14:00	0.2007	0.29	6.8	3.1	8.1	3.00
14:30	0.2026	0.39	6.2	3.1	8.1	3.45
15:00	0.2012	0.29	6.9	3.1	8.1	3.00
15:30	0.2030	0.44	5.9	3.1	8.1	3.40
16:00	0.1964	0.25	6.9	3.1	8.1	3.00
16:30	0.2033	0.34	6.4	3.1	8.1	3.15
17:00	0.2002	0.20	7.1	3.1	8.1	3.00
17:30	0.1987	0.35	6.6	3.1	8.1	3.40
18:00	0.2002	0.22	7.0	3.1	8.1	3.00
18:30	0.1996	0.40	6.8	3.1	8.0	3.40
19:00	0.2015	0.29	7.0	3.1	8.1	3.00
19:30	0.1978	0.30	6.9	3.1	8.1	3.40
20:00	0.2012	0.19	7.1	3.1	8.1	3.00
20:30	0.2004	0.34	6.6	3.1	8.1	3.20
21:00	0.2020	0.25	6.9	3.12	8.1	3.00
21:30	0.1999	0.45	6.9	3.1	8.1	3.20
22:00	0.2012	0.19	5.5	3.1	8.1	3.0
7:00	0.1985	0.35	5.9	3.1	8.0	3.00
7:30	0.1994	0.38	6.2	3.12	8.1	4.00
8:00	0.2011	0.29	6.7	3.1	8.1	3.00
8:30	0.1991	0.35	5.6	3.1	8.1	4.00
9:00	0.2011	0.19	6.4	3.1	8.1	3.10
9:30	0.2017	0.34	6.2	3.1	8.1	4.00
10:00	0.1999	0.45	6.7	3.1	8.1	3.20
10:30	0.2011	0.44	5.9	3.1	8.1	4.00
11:00	0.2000	0.50	6.8	3.1	8.1	4.20
11:30	0.2019	0.35	6.6	3.1	8.1	4.00
12:00	0.2034	0.29	6.6	3.1	8.1	3.30
12:30	0.2030	0.24	5.7	3.1	8.1	4.00
13:00	0.2008	0.44	6.4	3.1	8.1	3.00
13:30	0.2032	0.34	6.1	3.1	8.1	4.00
14:00	0.2026	0.54	6.6	3.1	8.1	3.10
14:30	0.1990	0.50	6.2	3.1	8.1	4.00

Tabla 31. Resultados de pruebas físicas realizadas a las tabletas de Pravastatina durante su fabricación de lote 65702G15.

6. EMBLISTADO

La prueba de hermeticidad durante el proceso de emblistado cumple con los parámetros especificados en el Protocolo de Validación del proceso de Pravastatina .

7. CODIFICADO Y ACONDICIONADO

El proceso de codificado y acondicionado se realizan al mismo tiempo, la inspección realizada durante el acondicionado del producto cumple con los parámetros indicados en la hoja de control.

VALIDACIÓN DE PROCESO

PRAVASTATINA TABLETAS 10 mg. LOTE NO. 65702 G 13

A	B	C	D	E	F	G
1	0.2001	0.39	5.4	3.1	8.1	3.0
2	0.1966	0.30	5.7	3.1	8.0	4.0
3	0.1998	0.35	6.2	3.1	8.1	3.0
4	0.2031	0.34	6.2	3.1	8.1	3.0
5	0.2008	0.39	5.9	3.1	8.1	3.0
6	0.1992	0.35	6.0	3.1	8.0	3.0
7	0.2041	0.34	5.6	3.1	8.0	3.4
8	0.1983	0.65	5.5	3.1	8.1	3.0
9	0.2025	0.30	5.2	3.1	8.0	3.5
10	0.1979	0.55	5.4	3.1	8.1	3.0
11	0.1964	0.19	5.2	3.1	8.0	3.3
12	0.1971	0.20	5.5	3.0	8.1	3.0
13	0.1993	0.29	5.3	3.1	8.0	3.3
14	0.1991	0.20	5.5	3.1	8.1	3.0
15	0.2000	0.30	5.1	3.1	8.0	3.4
16	0.1985	0.25	5.4	3.1	8.1	3.0
17	0.1997	0.24	5.3	3.1	8.0	3.3
18	0.1973	0.20	5.3	3.1	8.1	3.0
19	0.2007	0.24	5.5	3.1	8.0	3.5
20	0.1979	0.20	4.9	3.1	8.1	3.0
21	0.2001	0.34	5.7	3.1	8.0	3.5
22	0.1983	0.15	5.1	3.1	8.1	3.0
23	0.2000	0.30	6.0	3.1	8.0	3.5
24	0.1997	0.20	5.2	3.1	8.1	3.0
25	0.1987	0.30	5.9	3.1	8.0	3.5
26	0.1988	0.25	5.1	3.1	8.1	3.0
27	0.1990	0.40	5.9	3.1	8.0	3.5
28	0.1983	0.20	5.3	3.1	8.1	3.0
29	0.2000	0.35	6.1	3.1	8.0	3.5
30	0.2019	0.24	5.3	3.1	8.1	3.0
31	0.1982	0.30	5.6	3.1	8.0	3.5
32	0.2020	0.24	5.1	3.1	8.1	3.0
33	0.1997	0.30	5.8	3.1	8.0	3.5
34	0.2023	0.34	5.7	3.1	8.0	3.0
35	0.1992	0.35	6.0	3.1	8.0	3.0
36	0.2019	0.34	5.6	3.1	8.0	3.4
PROM	0.1996	0.30	5.5	3.1	8.0	3.2
+s	0.0018	0.1048	0.3131	0.0183	0.0504	0.2306
+2s	0.0036	0.2096	0.6262	0.0365	0.1008	0.4612
+3s	0.0054	0.3144	0.9393	0.0548	0.1512	0.6919

A = Muestras
B = Peso promedio
C = Friabilidad
D = Dureza
E = Espesor
F = Diámetro

Tabla 32. Resultados de pruebas físicas realizadas para validación de proceso de Pravastatina lote 65702G13.

Límites de Control			Límites de Alerta		
A	0.9490		A	0.6325	
LSC	0.0061	0.2058 g	LSA	0.0045	0.2041 g
LC	0.1996		LIA	-0.0023	0.1973 g
LIC	-0.0040	0.1956 g			

VALIDACIÓN DE PROCESO

PRAVASTATINA TABLETAS 10 mg. LOTE NO. 65702 G 14

A	B	C	D	E	F	G
1	0.1984	0.25	5.8	3.1	8.0	3.0
2	0.1987	0.35	6.0	3.1	8.0	3.0
3	0.2003	0.30	6.0	3.1	8.1	3.0
4	0.2012	0.29	6.3	3.1	8.0	3.0
5	0.1994	0.25	5.9	3.1	8.1	3.1
6	0.1985	0.25	6.3	3.1	8.0	3.0
7	0.2005	0.35	5.8	3.1	8.0	3.5
8	0.2011	0.29	6.2	3.1	8.0	3.0
9	0.1998	0.30	6.0	3.1	8.0	3.0
10	0.1986	0.25	5.8	3.1	8.0	3.0
11	0.2014	0.24	5.7	3.1	8.0	3.1
12	0.2013	0.50	6.6	3.0	8.0	4.0
13	0.1998	0.34	5.7	3.1	8.0	3.5
14	0.1994	0.54	6.4	3.0	3.0	4.0
15	0.1981	0.30	6.2	3.1	8.0	2.4
16	0.1997	0.50	6.7	3.0	8.0	4.0
17	0.1991	0.30	6.5	3.1	8.1	3.0
18	0.1994	0.25	6.3	3.0	8.0	3.0
19	0.2003	0.49	6.1	3.1	8.1	3.0
20	0.2011	0.44	5.7	3.0	8.0	4.0
21	0.2007	0.25	6.1	3.1	8.0	3.0
22	0.1994	0.45	5.8	3.0	8.0	4.0
23	0.2010	0.20	5.5	3.0	8.0	3.0
24	0.2001	0.54	5.4	3.0	8.0	4.0
25	0.1980	0.45	6.3	3.0	8.0	3.0
26	0.2001	0.65	5.4	3.0	8.0	4.0
27	0.1997	0.30	6.1	3.1	8.1	3.0
28	0.2001	0.55	6.1	3.0	8.0	3.0
29	0.2003	0.20	5.9	3.1	8.1	3.0
30	0.1997	0.54	5.9	3.1	8.0	3.0
31	0.1991	0.35	6.6	3.1	8.1	3.0
32	0.1998	0.35	5.7	3.1	8.0	3.0
33	0.2009	0.34	6.2	3.1	8.1	3.0
34	0.2009	0.24	5.8	3.1	8.0	3.0
35	0.1998	0.40	6.1	3.1	8.1	3.0
36	0.2032	0.45	6.0	3.1	8.0	3.0
37	0.2004	0.54	6.9	3.1	8.1	3.0
38	0.2016	0.40	5.8	3.1	8.0	3.0
39	0.1998	0.35	6.7	3.1	8.1	3.0
40	0.2017	0.35	5.9	3.1	8.0	3.0
41	0.2014	0.34	6.4	3.1	8.1	3.0
42	0.2036	0.44	6.0	3.1	8.0	3.0
43	0.2004	0.59	7.5	3.1	8.1	3.0
44	0.1997	0.40	5.8	3.1	8.0	3.0
45	0.1991	0.29	6.8	3.1	8.1	3.0
46	0.2009	0.45	6.1	3.1	8.0	3.0
47	0.1986	0.24	5.7	3.1	8.1	3.0
48	0.2008	0.44	6.1	3.1	8.0	3.0
49	0.1998	0.23	6.0	3.1	8.1	3.0
50	0.1994	0.40	5.9	3.1	8.0	3.0
51	0.1998	0.20	5.7	3.1	8.1	3.0
52	0.2015	0.35	5.8	3.1	8.0	3.0
PROM	0.2001	0.37	6.1	3.1	7.9	3.1
s	0.0012	0.1137	0.3978	0.0412	0.6996	0.3644
+ - 2s	0.0024	0.2273	0.7957	0.0825	1.3992	0.7288
+ - 3s	0.0036	0.341	1.1935	0.1237	2.0988	1.0931

A = Muestras
B = Peso promedio
C = Friabilidad
D = Dureza
E = Espesor
F = Diámetro

Tabla 33. Resultados de pruebas físicas realizadas para validación de proceso de Pravastatina lote 65702G14.

Límites de Control			Límites de Alerta		
A	0.949		A	0.6325	
LSC	0.0041	0.2042 g	LSA	0.0030	0.2031
LC	0.2001		LIA	-0.00216	0.19785
LIC	-0.003	0.1974 g			

VALIDACIÓN DE PROCESO
PRAVASTATINA TABLETAS 10 mg. LOTE NO. 65702 G 15

A	B	C	D	E	F	G
1	0.1998	0.43	6.2	3.0	8.0	3.5
2	0.1993	0.29	6.4	3.1	8.1	3.2
3	0.2011	0.30	6.8	3.1	8.1	3.0
4	0.1995	0.44	6.6	3.1	8.1	3.1
5	0.1986	0.35	7.0	3.1	8.1	3.0
6	0.2020	0.39	6.0	3.1	8.1	3.0
7	0.1999	0.39	6.8	3.1	8.1	3.0
8	0.1991	0.35	6.5	3.1	8.1	3.1
9	0.1999	0.40	6.9	3.1	8.1	3.0
10	0.2007	0.29	6.2	3.1	8.1	3.2
11	0.2011	0.49	6.9	3.1	8.1	3.0
12	0.1997	0.40	6.0	3.1	8.1	3.0
13	0.1985	0.35	7.0	3.1	8.1	3.0
14	0.2013	0.34	6.4	3.1	8.1	3.1
15	0.1999	0.35	6.8	3.1	8.1	3.0
16	0.2021	0.49	6.6	3.1	8.1	3.4
17	0.2012	0.24	6.9	3.1	8.1	3.0
18	0.2010	0.39	6.4	3.1	8.1	3.2
19	0.2007	0.29	6.8	3.1	8.1	3.0
20	0.2026	0.39	6.2	3.1	8.1	3.0
21	0.2012	0.29	6.9	3.1	8.1	3.0
22	0.2030	0.44	5.9	3.1	8.1	3.4
23	0.1964	0.25	6.9	3.1	8.1	3.0
24	0.2033	0.34	6.4	3.1	8.1	3.2
25	0.2002	0.22	7.0	3.1	8.1	3.0
26	0.1987	0.35	6.6	3.1	8.1	3.4
27	0.2001	0.22	7.0	3.1	8.1	3.0
28	0.1996	0.40	6.8	3.1	8.1	3.4
29	0.2015	0.29	7.0	3.1	8.1	3.0
30	0.1978	0.30	6.9	3.1	8.1	3.4
31	0.2012	0.19	7.1	3.1	8.1	3.0
32	0.2004	0.34	6.6	3.1	8.1	3.2
33	0.2020	0.25	6.9	3.1	8.1	3.0
34	0.1999	0.45	6.9	3.1	8.1	3.2
35	0.2012	0.19	5.3	3.1	8.1	3.0
36	0.1985	0.35	5.9	3.1	8.0	3.0
37	0.1994	0.38	6.2	3.1	8.1	4.0
38	0.2011	0.29	6.7	3.1	8.1	3.0
39	0.1991	0.35	5.6	3.1	8.1	4.0
40	0.2011	0.19	6.4	3.1	8.1	3.1
41	0.2017	0.34	6.2	3.1	8.1	4.0
42	0.1999	0.45	6.7	3.1	8.1	3.2
43	0.2011	0.44	5.9	3.1	8.1	4.0
44	0.2000	0.50	6.8	3.1	8.1	4.2
45	0.2019	0.35	6.6	3.1	8.1	4.0
46	0.2034	0.29	6.6	3.1	8.1	3.3
47	0.2030	0.24	5.7	3.1	8.1	4.0
48	0.2008	0.44	6.4	3.1	8.1	3.0
49	0.2032	0.34	6.1	3.1	8.1	4.0
50	0.2026	0.54	6.6	3.1	8.1	3.1
51	0.1990	0.50	6.2	3.1	8.1	4.0
PROM	0.2006	0.35	6.5	3.1	8.1	3.3
s	0.0015	0.09	0.4	0.0	0.0	0.4
+ - 2s	0.0030	0.17	0.8	0.0	0.0	0.8
+ - 3s	0.0045	0.2613	1.2698	0.0448	0.0588	1.1345

A = Muestras
B = Peso promedio
C = Friabilidad
D = Dureza
E = Espesor
F = Diámetro
G = Desintegración

Tabla 34. Resultados de pruebas físicas realizadas para validación de proceso de Pravastatina lote 65702G15.

Límites de Control			Límites de Alerta		
A	0.949		A	0.6325	
LSC	0.0052	0.2058 g	LSA	0.0038	0.2044
LC	0.2006		LIA	-0.002	0.1986
LIC	-0.003	0.1972 g			

VALIDACIÓN DE PROCESO

PRAVASTATINA TABLETAS 10 mg. LOTE NO. 65702 G 13

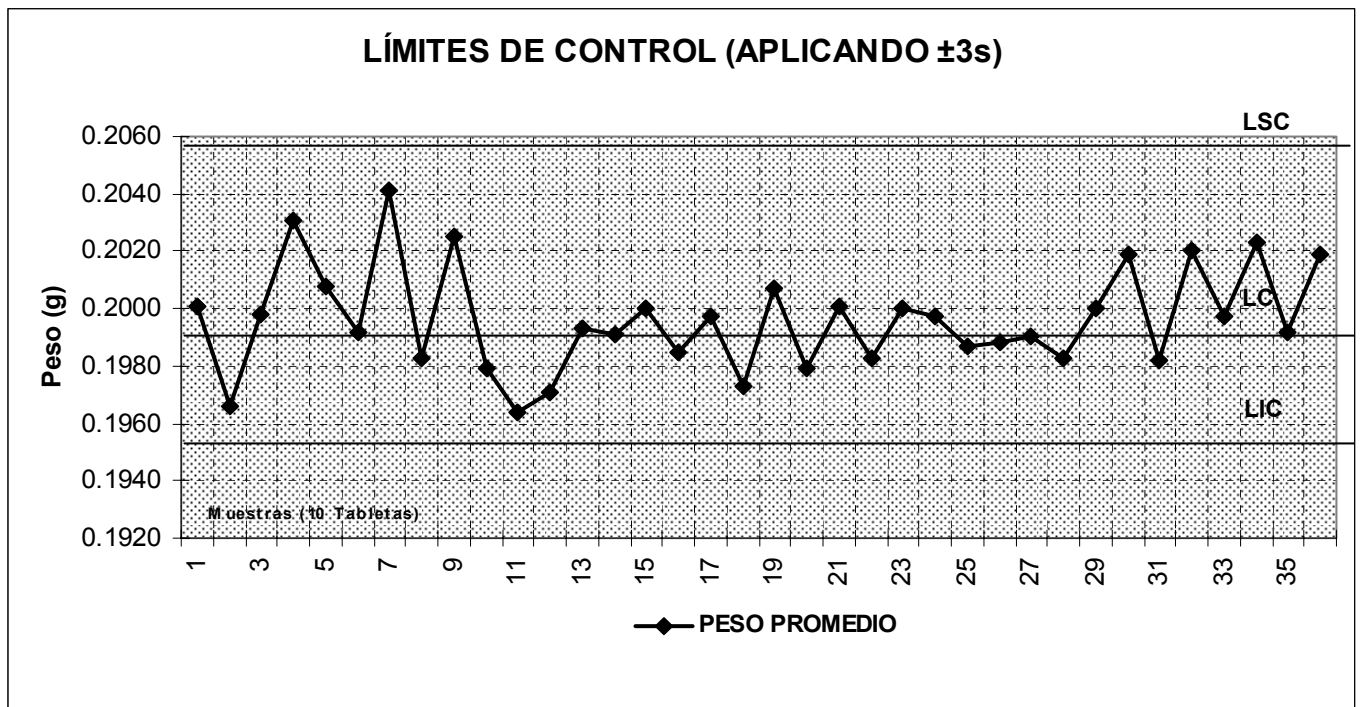


Fig. 26. Gráfica de control de peso promedio durante la validación de fabricación de tabletas de Pravastatina lote 65702G13.

VALIDACIÓN DE PROCESO

PRAVASTATINA TABLETAS 10 mg. LOTE NO. 65702 G 14

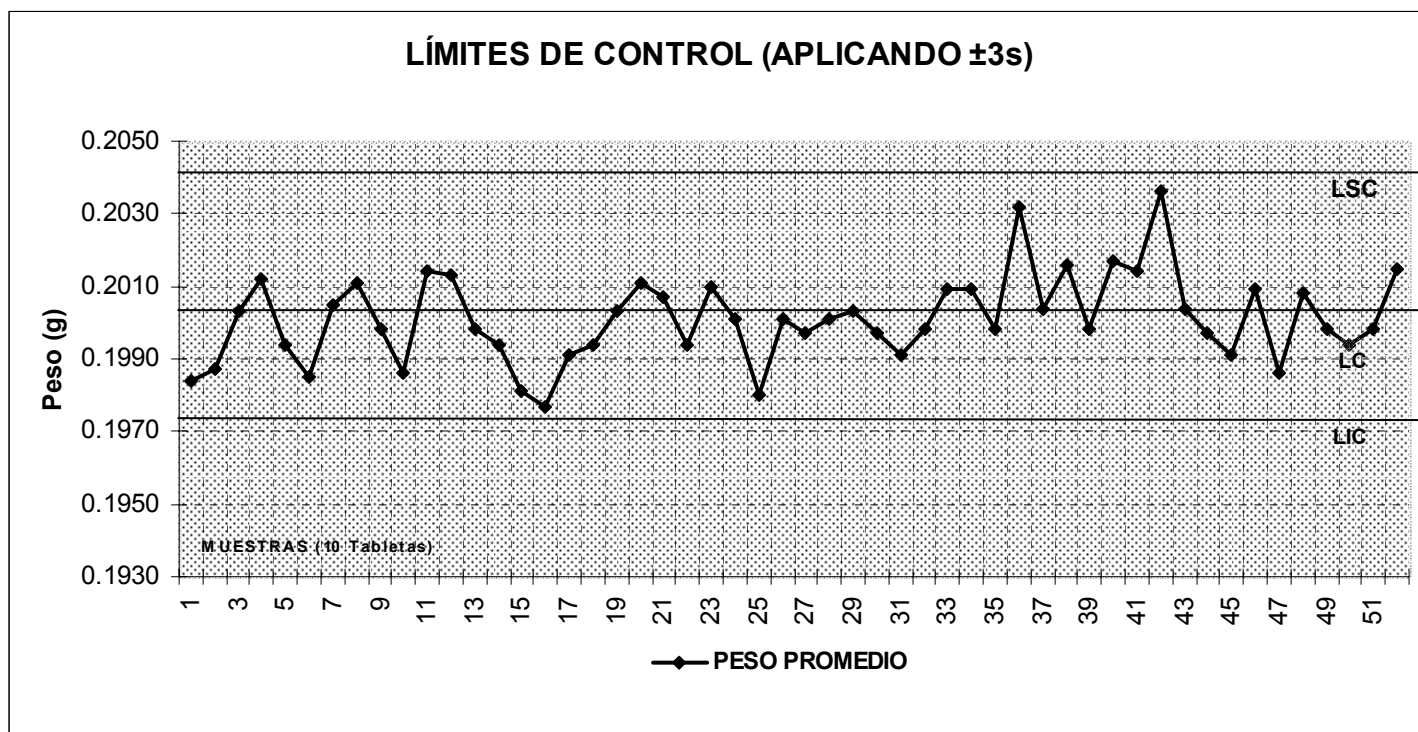


Fig. 27. Gráfica de control de peso promedio durante la validación de fabricación de tabletas de Pravastatina lote 65702G14

VALIDACIÓN DE PROCESO

PRAVASTATINA TABLETAS 10 mg. LOTE NO. 65702 G 15

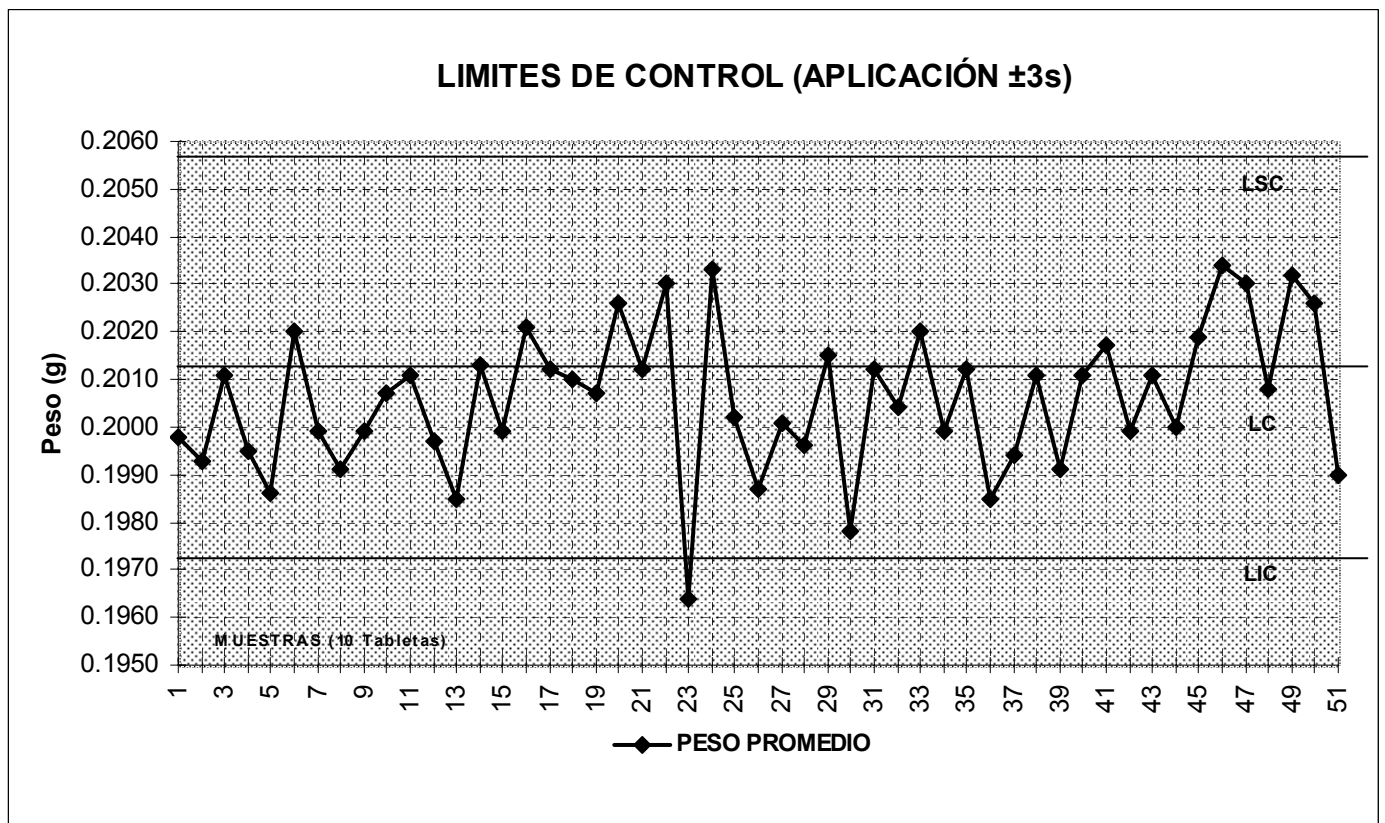


Fig. 28. Gráfica de control de peso promedio durante la validación de fabricación de tabletas de Pravastatina lote 65702G15

VALIDACIÓN DE PROCESO

ANÁLISIS DE CAPACIDAD DE PROCESO (RCP)

Fórmula para determinar la capacidad del proceso:

$$\text{Unilateral Superior RCP} = \frac{\text{LSE} - \mu}{3s}$$

$$\text{Unilateral Inferior RCP} = \frac{\mu - \text{LSI}}{3s}$$

Donde: **LSE** es el límite de especificación superior = 0.212 g.

LSI es el límite de especificación inferior = 0.188 g.

μ es el promedio de la muestra.

s es la desviación estándar de la muestra.

LOTE 65702 G13	LOTE 65702 G14	LOTE 65702 G15	TODOS
RCP = 2.30	RCP = 3.31	RCP = 2.53	RCP = 2.64
2.15	3.36	2.80	2.69

RESUMEN DE LOS TRES LOTES

LOTE	N	Media	DS	RCP
65702 G 13	36	0.1996	0.0018	2.15
65702 G 14	52	0.2001	0.0012	3.31
65702 G 15	51	0.2006	0.0015	2.53
TODOS	139	0.2001	0.0015	2.64
ESPECIFICACIONES = 94 A 106 %				

Tabla 35. Resumen de resultados para los lotes de Pravastatina validados

- Se emplea el RCP más pequeño

**REPORTE ANALÍTICO DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD
ACELERADA PRAVASTATINA, TABLETAS**

Nombre Genérico: Pravastatina
Forma Farmacéutica: Tabletas
Dosis: 10 mgs/tab

Lote: PRAV10-P0201E
Clave: PRAV10
Presentación: caja con 30 tabletas

Tipo y composición del envase: Plástico tipo PVC-Foil Aluminio

FECHA	AGO.02	SEP. 02		OCT. 02		NOV. 02	
TIEMPO	INICIO	30 DÍAS		60 DÍAS		90 DÍAS	
TEMPERATURA	AMBIENTE	30°C	40°C	30°C	40°C	30°C	40°C
HUMEDAD RELATIVA			75%		75%		75%
Descripción Tabletas redondas planas por ambos lados blancas homogéneas, libres de partículas extrañas.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Peso promedio 200mg./tab	200.3	200.2	200.4	200.8	201.1	200.9	201.5
Variación peso DER menor o igual 6.0%	0.95%	1.23%	1.30%	1.24%	1.38%	1.30%	1.53%
Dureza No menos 3.0 Kgs.	6.5	6.7	6.8	6.8	7.3	7.0	7.8
Friabilidad No más de 1.0%	0.08%	0.08%	0.12%	0.10%	0.16%	0.12%	0.18%
Disolución Φ = 80 %	99.50%	99.40%	99.20%	99.00%	98.75%	98.90%	98.53%

Tabla 36. Resultado de estudio de estabilidad acelerada para lote PRAV10-P0201E Pravastatina.

**REPORTE ANALÍTICO DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD
ACELERADA PRAVASTATINA, TABLETAS**

Nombre Genérico: Pravastatina
Forma Farmacéutica: Tabletas
Dosis: 10 mgs/tab

Lote: PRAV10-P0202E
Clave: PRAV10
Presentación: caja con 30 tabletas

Tipo y composición del envase: Plástico tipo PVC-Foil Aluminio

FECHA	AGO.02	SEP. 02		OCT. 02		NOV. 02	
TIEMPO	INICIO	30 DÍAS		60 DÍAS		90 DÍAS	
TEMPERATURA	AMBIENTE	30°C	40°C	30°C	40°C	30°C	40°C
HUMEDAD RELATIVA			75%		75%		75%
Descripción Tabletas redondas planas por ambos lados blancas homogéneas, libres de partículas extrañas.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Peso promedio 200mg./tab	201.4	201.3	201.7	201.5	202.3	201.0	202.8
Variación peso DER menor o igual 6.0%	0.85%	1.20%	1.43%	1.23%	1.53%	1.33%	1.93%
Dureza No menos 3.0 Kgs.	6.94	6.93	7.21	6.95	7.33	7.35	7.85
Friabilidad No más de 1.0%	0.09%	0.21%	0.35%	0.28%	0.43%	0.35%	0.47%
Disolución Φ = 80 %	101.35%	101.30%	101.00%	100.30%	100.95%	100.95%	99.98%

Tabla 37. Resultado de estudio de estabilidad acelerada para lote PRAV10-P0202E Pravastatina

**REPORTE ANALÍTICO DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD
ACELERADA PRAVASTATINA, TABLETAS**

Nombre Genérico: Pravastatina
Forma Farmacéutica: Tabletas
Dosis: 10 mgs/tab

Lote: PRAV10-P0203E
Clave: PRAV10
Presentación: caja con 30 tabletas

Tipo y composición del envase: Plástico tipo PVC-Foil Aluminio

FECHA	AGO.02	SEP. 02		OCT. 02		NOV. 02	
TIEMPO	INICIO	30 DÍAS		60 DÍAS		90 DÍAS	
TEMPERATURA	AMBIENTE	30°C	40°C	30°C	40°C	30°C	40°C
HUMEDAD RELATIVA			75%		75%		75%
Descripción Tabletas redondas planas por ambos lados blancas homogéneas, libres de partículas extrañas.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Peso promedio 200mg./tab	201.45	201.40	201.78	201.38	201.95	201.45	202.60
Variación peso DER menor o igual 6.0%	1.22%	1.23%	1.37%	1.28%	1.85%	1.33%	2.15%
Dureza No menos 3.0 Kgs.	7.3	7.4	7.6	7.5	8.1	7.5	8.3
Friabilidad No más de 1.0%	0.15%	0.15%	0.18%	0.16%	0.17%	0.18%	0.18%
Disolución Φ = 80 %	101.50%	101.00%	100.95%	100.85%	100.50%	100.80%	100.00%

Tabla 38. Resultado de estudio de estabilidad acelerada para lote PRAV10-P0203E Pravastatina.

22. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Es importante hacer mención que la materia prima que se pudo conseguir por parte del proveedor AXXO fue muy poca para efectuar una mayor cantidad de lotes; cabe hacer también mención que en el mercado no existe el estándar primario de pravastatina Sódica en el catálogo USP por lo que se le solicitó al proveedor una cantidad para poder hacer la estandarización de una muestra de materia prima y emplearla como estándar secundario y poder así tener patrón de referencia para determinar la cuantificación de disolución y de valoración química.

La parte de estandarización y adaptación del método cromatográfico para la cuantificación de pureza de pravastatina sódica, así como el método de disolución por Espectrofotometría UV, se realizó en el área de Control de Calidad del laboratorio

Es importante hacer mención que se hicieron adaptaciones al método cromatográfico de valoración, ya que el proveedor manejaba algunas condiciones en las que se obtenía un tiempo de retención muy grande, de aproximadamente 15 minutos por corrida, este tiempo se considera muy grande ya que ocasiona que haya un tiempo de espera de resultados más prolongado, además que se causa un gasto mayor de equipo (en este caso se desgasta más la columna de separación y se gasta más solvente). Se hicieron varias pruebas tomando en cuenta las propiedades fisico-químicas de la pravastatina, para sugerir varias fases móviles, las cuales acortaron el tiempo de análisis para la valoración, ya que el proveedor reportaba tiempos de retención de 15 minutos, lo cual para fines prácticos resulta no muy aconsejable ya que hay gasto en equipo, reactivo y tiempo.

Se encontró una fase móvil en la cual el tiempo de retención se acortó en promedio a los 4 minutos obteniéndose buenos resultados. Este mismo método se empleó para la estandarización de la materia prima a fin de contar con un estándar de pureza conocida.

Con la modificación de la proporción en la fase móvil se hizo modificando la cantidad de agua en la misma y se obtuvieron tiempos de retención en promedio de 4 minutos que son más cortos.

También fue indispensable en este estudio el poder descartar el equipo de disolución como una fuente posible de error, para ello fue necesario conocer cómo fue calibrado el equipo, así que la parte de calificación química por parte de control de calidad, a fin de asegurar la confiabilidad y reproducibilidad de los resultados.

La calificación mecánica corrió a cargo del Departamento de Servicios Técnicos, en la calificación se checaron varias pruebas y se hicieron los ajustes necesarios para poder así obtener resultados reproducibles. El Departamento proporcionó una copia del certificado de calificación el cual se muestra en la Tabla de Resultados No. 10 y donde se puede apreciar que todos los valores caen dentro de los límites que se establecen para la calificación.

La calificación química se corrió junto con el Departamento de Control de Calidad y consistió en hacer la prueba con tabletas calibradoras de Prednisona y Ácido Salicílico grado USP y vigentes. Estas pruebas se llevaron a cabo después de la calificación mecánica

del equipo y poder comprobar mediante los resultados de porcentajes disueltos que se obtuvieron la adecuabilidad del equipo.

El equipo con el que se cuenta en el Laboratorio de Control de Calidad es completamente automático, pero fue necesario alimentar el software con una curva patrón estándar para cada prueba así como para introducir los parámetros como: rpm, tiempos de muestreo, volumen del medio de disolución.

Los porcentajes de disolución en cada vaso se muestran en las tablas No. 11, 12, 13 y 14, y se observa que todos los resultados están dentro de los límites señalados en los certificados de las tabletas y su desviación estándar relativa es menor de 3% y esto es bueno ya que no existió mucha variación entre los valores individuales de cada vaso, el equipo se programó de tal manera que si en el tiempo que especifica cada prueba se debe de tener un valor Φ dentro de un intervalo aceptable, no se cumplía automáticamente el equipo mandaba un mensaje de alerta especificando el o los vasos que estuvieran fuera de especificación, lo que afortunadamente no ocurrió en ninguna prueba ya que se puso especial atención en la forma de preparar los medios de disolución adecuados y comprobar que la temperatura se mantuviera siempre constante.

Es también una gran ventaja del equipo automatizado de disolución, que cuenta con un dispositivo automático que arroja la tableta al vaso, en el momento que comienza la prueba, lo que minimiza mucho la manipulación y por lo tanto la variación.

Es el estudio de reología para materia prima de pravastatina el cual se muestra en la tabla de resultados de reología 15 y 16, muestra resultados que en apariencia corresponden a un polvo con buenas características de flujo (como ángulo de reposo y diámetro promedio del polvo entre algunas), pero realmente la materia prima se quedó muy atrapada en el embudo para la prueba de ángulo de reposo, que fue necesario aplicar una fuerza vibracional por mas tiempo para que este polvo pudiera fluir a través del embudo y poder así determinar varios parámetros. Como una de las características físicas del activo, es que absorbe humedad del ambiente, lo cual hay que cuidar mucho ya que con pruebas como de reología en donde el activo no fluye adecuadamente nos esta indicando que algo ocurre con el activo.

Es necesario hacer mención que el polvo es muy sensible a la humedad y que todo el material que se empleó para las pruebas debió de estar seco, además de hacer las pruebas a la mayor brevedad y en un ambiente con una humedad relativa muy bajo.

En la tabla 17 se muestran los resultados de la confrontación de la pravastatina Sódica con varios excipientes, los más disponibles en el laboratorio, se utilizaron como recipientes ampollas de PVC que es un material que se emplea en el emblistado de varios tipos de tabletas, en la tabla 17 a la condición de 25°C y en un periodo de 180 días se muestra que no hay interacción entre activo-excipiente a esta condición. Lo que nos da un indicio de que la materia prima es estable en condiciones de temperatura ambiente, por lo menos físicamente visibles.

Las tablas No. 18 y No. 19 en donde hay una condición más extrema a mayor temperatura y con humedad relativa mayor hay interacción muy marcada con almidón de maíz, celulosa en polvo y talco, los que comienzan a interactuar desde los primeros 15 días con la aparición de unos puntos de color café claro que se van haciendo más oscuros conforme avanza el estudio.

En la tabla de confrontación No. 20 que es a una condición más extrema de temperatura y humedad se hace más acentuada el cambio de coloración con almidón de maíz, celulosa en polvo y talco; pero también hay cambios en las mezclas con Lactosa M200, avicel PH101, en el caso de lactosa M200 el cambio de coloración comienza hasta los 45 días y es mas notorio a los 120 días, pero el cambio es parejo, es decir no adquiere una coloración muy oscura, si no más bien se hace una coloración crema homogénea que en un momento dado podría pasar con el recubrimiento de la tableta, con el avicel PH 101 también hay cambio de aspecto que se observa ya casi al final del estudio y también es un cambio homogéneo de coloración. Para poder en un momento dado querer cambiar a un recubrimiento sería necesario, modificar la forma de las tabletas modificándolas por una forma cóncava a fin de facilitar la superficie de contacto y el mejor recubrimiento de tabletas.

Así que entonces tenemos que no hay interacción con Lactosa anhidra, Avicel PH 102, croscarmelosa sódica (acdisol), dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio, se prescinde así de lactosa M200 y avicel PH 101 que aunque presentaron cambio de coloración, se puede incluir en alguna otra formulación de tabletas en que se puedan recubrir.

Así tenemos que los excipientes que no presentaron una interacción con el principio activo encontramos a la lactosa anhidra, avicel PH 102, croscarmelosa sódica (acdisol), dióxido silicio coloidal y estearato de magnesio, encontramos así que tenemos dos diluentes y los demás excipientes son un desintegrante, un deslizante y un lubricante con estos excipientes se proponen una serie de formulaciones que se muestran en la tabla No 21.

Para la primera formulación denominada A se emplea el diluyente denominado lactosa anhidra (denominado diluyente A) en una proporción adecuada para completar el 100 %, se obtuvieron tabletas con una dureza de 8.5 kgr. y un tiempo de desintegración alto de 18 minutos para las tabletas, lo que ocasionó que para el resultado de la disolución este no cumpliera con el tiempo que se marcó Fig. 17, durante la fabricación de tabletas hubo problemas con el flujo en la tolva de la máquina tableteadora.

Para la siguiente formulación denominada B se disminuyó la concentración de deslizante y se aumento el diluyente para poder disminuir con la dureza y tiempo de desintegración de las tabletas; así que en los resultados de pruebas físicas se obtuvo una dureza un poco más baja y el tiempo de desintegración más corto aunque en la gráfica de disolución hay una dispersión de datos grande y se noto que el lote fabricado no es muy homogéneo encontrando que cuatro de los vasos se encuentran en un valor de Φ que no

alcanza a pasar en el tiempo en que se programó la prueba, por lo que esta prueba se rechaza. Fig. 18.

En la prueba de formulación C se aumentó más la concentración de diluyente para dar más cuerpo a las tabletas y aunque se disminuyó la concentración del desintegrante, también se hizo lo mismo con el deslizante, pero esto resultó contraproducente ya que aunque el tiempo de desintegración disminuyó el comportamiento de la disolución no cumplió Φ en el tiempo que se estableció, además de que la DER esta alta para los resultados entre una muestra y la otra, esto nos hace pensar que al aumentar la concentración de diluyente este de alguna manera atrapa al activo y no lo libera rápido en el medio de disolución. Fig. 19.

Para poder comprobar el anterior comportamiento se hizo otra prueba manteniendo la misma concentración de diluyente A y se aumentó la concentración de desintegrante, haciendo los correspondientes ajustes a los demás excipientes, así pues las pruebas físicas que se obtuvieron fue en la disminución de la dureza y del tiempo de desintegración, pero en el comportamiento de la prueba de disolución no es satisfactorio, ya que tampoco se obtiene el valor de Φ deseado y la variabilidad de valores entre muestras es grande. Fig. 20.

Por las anteriores pruebas se decide cambiar el diluyente por el avicel PH (denominado diluyente B) 102, que también mostró una mejor estabilidad con el activo.

Así tenemos que en la formulación denominada E se coloca el diluyente en una concentración de 70.5% y disminuye la concentración del desintegrante, pero cabe mencionar que la concentración de deslizante es un poco alta pero baja en comparación con la formulación A; se obtienen tabletas con mucho mejor características de dureza y desintegración y un comportamiento bueno en la prueba de disolución ya que en el tiempo de disolución Φ se obtienen un valor mayor en comparación con las otras formulaciones (70.32%). Fig. 21.

Así pues se prepara otra formulación denominada F, en la cual se disminuyó un poco la cantidad de diluyente y se aumenta la cantidad de deslizante y antiadherente, se obtiene así un mejor resultado tanto en fluidez de polvo y en pruebas físicas de dureza y algo importante que se observa en la prueba de disolución es que la DER entre muestras ya no es muy grande y que al tiempo Φ de la prueba 3 vasos alcanzan el valor mínimo, aunque los otros tres se encuentran ya más cercanos al valor Φ que se espera (valor promedio 73.04%) Fig. 22

Para la siguiente formulación denominada "G" se disminuye la cantidad de diluyente B a un 70% y aumentamos la concentración de desintegrante para poder así hacer más rápida la desintegración de la tableta en el medio de disolución. Fig. 23.

Al disminuir la concentración del diluyente y aumentar el desintegrante disminuimos un poco más las cantidades de deslizante y antiadherente, al hacer las pruebas físicas correspondientes se obtienen valores de dureza y desintegración bajas encontrando que el comportamiento en la prueba de disolución son más satisfactorios ya que a los 20 minutos de prueba ya se encuentra en promedio un valor de Φ de 86.04% Fig. 23, además que se

observa una DER entre muestra muy bajo y al llegar a los 30 minutos de prueba se alcanza un valor Φ que es satisfactorio aunque todavía se encuentra bajo ya que para un producto sólido que se está fabricando y se encuentra a granel, el valor de Φ es no menor de 85% que muchos laboratorios ponen como límite interno para poder así una mejor seguridad de que el proceso esta cumpliendo la reproducibilidad, además de que toma en cuenta mucho la DER entre muestra.

Por lo anterior y viendo el comportamiento que sigue las formulaciones al aumentar la cantidad de diluyente y desintegrante hay aumento en el valor Φ , se probó la formulación “H” en la que se aumenta la proporción de diluyente y lubricante se mantiene constante efectuando un ajuste en las concentraciones de los agentes deslizando, y lubricante, al obtener las tabletas sus pruebas físicas mejoran considerablemente con respecto a sus valores de dureza y desintegración y se ve también una notable mejora en el comportamiento de disolución ya que a los 10 minutos se obtiene una liberación de 99.29% Fig. 24 del activo, que ya para el termino de la prueba ha liberado al 100.86% de activo además de que la DER entre las muestra es muy pequeño; para poder hacer un estudio mejor de esta formulación se escala a una cantidad mayor y se prepararon 3 lotes pilotos en las mismas condiciones de la prueba de formulación “H”.

Los lotes pilotos preparados fueron 65702G13, 65702G14 y el 65702G15, de lo que sus respectivos granulados se hizo el estudio reológico para determinar su velocidad flujo, ángulo reposo y diámetro promedio del granulado.

Los resultados de la granulometría de los 3 lotes pilotos se muestran en los certificados de resultados Tablas 22-27; y en los tres hay buenos resultados en cuanto a velocidad de flujo y el tamaño promedio es muy similar en los 3, tomando estos tres lotes se utilizan para validar el proceso de tableteo para lo cual fue necesario tener los resultados de valoración de los 3 lotes, también fue necesario tomar muestras cada 30 minutos durante el proceso de tableteo para hacer pruebas de: peso promedio, friabilidad, dureza, espesor, diámetro y desintegración.

Los resultados se muestran en las tablas No. 28, No. 29, No. 30 y No. 31 respectivamente para cada lote, obteniéndose valores siempre dentro de especificaciones. Los resultados de reologías y la valoración química demuestran la reproducibilidad del proceso. Los procesos de emblistado acondicionado y codificado cumplen con las especificaciones ya que se cuentan con inspección durante todo el proceso, tanto por parte de los supervisores como de inspectores de control de calidad, como se pueden observar en las tablas No. 32, No. 33 y No. 34 y las gráficas de control de las figuras No. 26, No. 27 y No. 28.

En base al análisis de capacidad de proceso (RCP) el proceso de fabricación de pravastatina sódica tabletas es capaz ya que el resultado de RCP es 2.64, como se muestra en la tabla 35. Una vez que el proceso de fabricación se validó y demostró ser reproducible, confiable y capaz se fabricaron 3 lotes pilotos denominados PRAVIO-PO201E, PRAVIO-PO202E y PRAVIO-P0203E que se sometieron a estudio de estabilidad acelerada en un periodo de 90 días, los resultados se muestran en las tablas No. 36, No. 37 y No. 38, donde se obtienen resultados dentro de especificaciones.

23. CONCLUSIONES

Al término del estudio de la formulación para pravastatina sódica se puede comentar lo siguiente:

Se hizo un estudio extenso que abarcó desde la caracterización de las propiedades físico – químicas del principio activo. Los cuales incluyeron pruebas de RMN infrarrojo, Espectrofotometría de Masas, Espectroscopia Magnética Nuclear y Espectrofotometría Ultravioleta una vez que se realizó varias veces la purificación a fin de encontrar una materia prima óptima para ser empleada como patrón de referencia secundario.

- Se hizo una adaptación del método analítico para la obtención de la pureza por Cromatografía Líquida de alta Resolución en el cual se acortaron los tiempos de análisis y los resultados que se obtuvieron fueron aceptables, encontrándose una variabilidad muy pequeña entre resultados de analistas diferentes y días diferentes.
- Los estudios sobre las características de flujo del activo permitieron conocer qué características presentaba el polvo que se utilizaba y así proponer el tipo de excipientes a utilizar.
- Al calibrar el Equipo Disolutor tanto en su parte mecánica, como en la química se pudieron obtener los resultados de disolución más confiables.
- Las pruebas de confrontación de activo – excipientes permitieron hacer una selección más adecuada de aquellos que presentaron las mejores características de estabilidad.
- Las tabletas se pudieron fabricar bajo un proceso de fabricación controlado y validado.
- La lactosa anhidra de alguna forma atrapa a las partículas del activo, lo que se refleja en un retardo de la liberación.
- Al formular con Lactosa anhidra como excipiente y variar la concentración del desintegrante, no se consigue el efecto esperado de conseguir una mayor liberación de activo.
- Se observa una mayor liberación del activo al utilizar como excipiente al avicel PH 102.
- Al formular con avicel PH 102 se obtuvieron granulados mucho más fluidos y más fáciles de trabajar, como tabletas hay una más rápida liberación de activo.

- Un proceso de fabricación que se controla y mejor aún si se valida asegura que un producto cumple con las especificaciones que se han establecido y así se logra que los lotes posteriores haya reproducibilidad de resultados. Esto en la actualidad es una gran herramienta para tener procesos de fabricación mejor controlados y asegurar así la calidad durante toda la etapa de fabricación.
- El empaque primario de PVC cristal transparente preservó a las tabletas dentro de las especificaciones tanto físicas como químicas a lo largo del estudio de estabilidad acelerado en la condición de 40 ° C – 75 % hasta los 90 días.
- El empaque secundario fue caja de cartón debidamente identificada.

24. SUGERENCIAS

Para finalizar el presente trabajo y poder complementar el estudio de la formulación de tabletas de pravastatina sódica:

Poder evaluar el efecto que pueden tener en la liberación del activo otro tipo de diluentes para compresión directa, así como también que tipo de estabilidad le confieren a las tabletas.

Evaluar hasta que % de humedad relativa se puede fabricar el granulado del producto sin que este comience a presentar problemas de fluidez por la incorporación de la humedad ambiental.

Evaluar si el cambio de proveedor de alguno de los excipientes afecta de alguna manera el proceso de fabricación.

Poder evaluar la posibilidad de incorporar algún tipo de colorante por medio de compresión directa para poder distinguir las tabletas de una concentración más alta.

Fabricar tabletas con punzones cóncavos, para modificar la forma de la tableta y poder así recubrirla a fin de cuidar su aspecto físico y también poder distinguir diferentes concentraciones.

Poder evaluar el cambio de un PVC por alguno ámbar.

25. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, PLM. Edición 46.2000. Editado por Ediciones PLM, S.A. de C.V., Por el Dr. Emilio Rosentein Stet.

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, FEUM 7ª Edición, México, 2000 Secretaría de Salud. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos CPFEUM. Métodos Generales de Análisis.

FLASCHKA, H.A., A.J.BARNARD, Jr., P. E. STURROCK. “Química Analítica Cuantitativa”. Compañía Editorial Continental, S.A., México.1981 Volumen I. Introducción a los Principios. Cap 10.

GOODMAN, L. AND GILMAN, A. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 8ª Edicion, Editorial Panamericana. Mexico, 1991.

HELMAN, JOSÉ. “Fármacotecnia Teórica y Práctica”. Compañía Editorial Continental, S.A., CECSA. México. 1981. Cap. 14, 38, 41, 42 y 67.

The Index Merck. Thenth Edition, Merck Publised, 1983, pp

LACHMAN, León; KANIG, Joseph L.; Liberman, Hebert. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Third Edition. Lea and Febige. 1986. Philadelphia. Chapter 8 y 15.

Norma Oficial Mexicana. NOM-073-SSA1-1993. Estabilidad de Medicamentos. Publicada en el Diario Oficial de la Federación, de marzo de 1996.

The United States Pharmacopoeia. USP 24. The National Formulary NF 19.2000. General Chapters. Printed by National Publishing, Philadelphia. PA.

Liberman, and Lachma, L. “Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets”. Vol. 3, Marcel Dekker, Inc., New York, USA, 1981.

Liberman, and Lachman, L., The Theory and Practique of Industrial Pharmacy, Thierd Edition, Lea Febiger.

Remington P. Joseph et al “Farmacia” 19 a Ed. Editorial Panamericana. Tomo II. pp 2220 – 2242, 2470 – 2519. 1995. Buenos Aires. Argentina.

Kibbe H. Arthur. “Handbook Of Pharmaceutical Excipients”. 3ª Ed. American Pharmaceutical Association, Washington. D:C.

Martindale, “The Extrapharmacopoeia” 29 th ed., The Pharmaceutical Press., London, U.K., 1989, pag 12 – 14.

Parrott, E.L., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, vol 2, second ed., In: Lieberman, A., Lachman, L., Schwartz, J.B (Eds). Dekker, New York, pp 201 – 220.

- O. L. Davies and D.A. Budgett, *J.Pharm.Pharmacol.*, 32, 155. (1980).
- J. Polderman and D. R. Braakman, *J. Pharm. Pharmacol.*, 20 , 323. (1968).
- A.T. Florence, “Material Used in Pharmaceutical Formulation”, *Society of Chemical Industry*, vol. 6, pp 2 – 35.
- Cárcamo E., “Cinética de disolución de Medicamentos” , *Secretaría General de la OEA, Washintong D:C.*, 19881.
- Hanson A. William, “Handbook of Dissolution Testing” , *aster Publishing*, 2 nd edition, 1991, pp 1 – 52 , 69 – 121..
- Villafuerte Robles I L., “Diseño de Medicamentos”, *Cosnet- ENCB – IPN*, 1984.
- Domínguez R. Adriana, Cárdenas R. Hilda, “Disoluciones de Formulaciones Comerciales Nacionales 1” *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, abril – mayo, vol, 26 No. 1. 1989, pp 19 – 28.
- Akuga, Julide and Gursoy Ayla., *Drug development and Industrial Pharmacy.*, Studies of Furosemide Tablets Influence of wet – mixing, binder volume and bath variation on Dissolution rate , 14, (14) 2541 – 2552, (1987).
- V, Kumar, G. Banker, *Chemically – modified cellulosic polymers*, *Drug Dev Ind. Pharm.* 19 (1993) 1 – 31.
- L. Lucisano, J. Breech, L. Angel, R. Franz, *Evaluation of an alternate source of hydroxypropylmethylcellulose for use en matriz tablet*, *Pharm. Tech.* 13 (1989). Pp 88 – 98.
- G. K. Bollhuis, G. Reichman, C. F. Leik, H. V. Van Kamp, K. Zuurman, *Evaluation of anhydrous alfa- lactosa, a new excipient in direct compression*, *Drug Dev. Ind. Pharm* 11 (1985) 1657 – 1681.
- P.P Sanghui, C. C. Cs, A. J. Shukla, *Evaluation of Preflo modified starch as new direct compression excipients. I. Tableting characteristics*, *Pharm. Res .* 10 (1993) 1597 – 1603.
- R. L. Carr, *Evaluating flow properties of solids*, *Chem. Eng.* 72. (1965) 163 – 168.
- W. E. Jetzer, *Measurement of hardness and strength of tablets and ther relation to compaction perfomance of powders*, *J. Pharm. Pharmacol.*38. (1986) 254 – 258.
- C. F. Lerk, *Consolidation and compaction of lactose*, *drug. Dev. Ind. Pharm.*19. (1993) 2359 – 2398.
- Batuyios NH, *Anhydrous lactose in direct tablet compression.*, *J Pharm Sci* 1966; 55: 727 – 730.

Alpar O, Hersey JA, Shotton E, The compression properties of lactose. J Pharm Pharmacol 1970; 22 (Suppl) : 1S – 7S.

Bolhuis GK, Lerk CF. Comparative evaluation of excipients for direct compression, I. II Pharm Weekbl 1973; 108: 469 – 481.

Lerk CF, Bolhuis GK, de Boer AH. Comparative evaluation of excipients for direct compression, II. Pharm Weekbl 1974; 109: 945 – 955.

Otsuka M, Othani H, Otsuka K, Kaneniwa N. Effect of humidity on solid – state isomerization of various kinds of lactose during grinding. J Pharm Pharmacol 1993; 45 : 2 – 5.

Callahan JC, Cleary GW, Elefant, Kaplan G, Kensler T, Nash RA Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients. Drug Dev Ind Pharm 1982; 8 : 355 – 369.

Levy G, Gumtow RH. Effect of certain formulation factors on dissolution rate of the active ingredient III: tablet lubricants. J Pharm Sci 1963; 52: 1139 – 1144.

Bolhuis GK, Lerk CF, Broersma P. Mixing action and evaluation of tablet lubricants in direct compression. Drug Dev Ind Pharm 1980; 6: 573 – 589.

Haruyama H. et al. Descripción de estructura Química. Chem, Pharm Bull 1986; 34:1459.

Tsujuta Y. Inhibición de síntesis de esterol y efecto hipolipidémico en animales. Bio Chem, Biophys 1986; 50: Acta 877.

SITIOS EN INTERNET

www.freemantech.co.uk

www.gfc.com.mx/atp.cfm

www.medynet.com/hta/vademecum.htm

www.diabetic-help.com/wReductores de colesterol.htm

www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/pdvedado/ecv-2.pdf